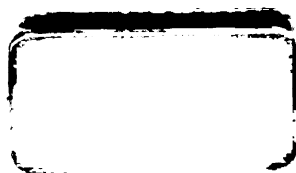

UC-NRLF
B 4 247 384



ARCHIVES INTERNATIONALES

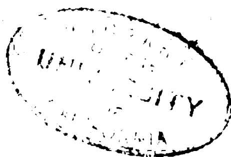
DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Ann Arbor; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **J. L. Prevost**, Genève; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, München; **E. Van Ermengem**, Gand.

VOLUME XI, FASCICULE I & II.



BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1902.

Table des matières des volumes antérieurs.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

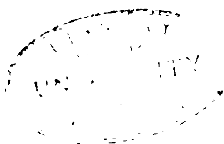
Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Ann Arbor; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **R. Paltauf,** Vienne; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **J. L. Prevost,** Genève; **E. Roux,** Paris; **H. v. Tappeiner,** München; **E. Van Ermengem,** Gand.

VOLUME XI

avec 10 figures intercalées dans le texte et 12 planches.

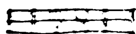


BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20. RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1903.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME XI.







Barend Joseph STOKVIS

Professeur à l'Université d'Amsterdam.

Né le 16 Août 1834,
décédé le 29 Septembre 1902.

BAREND JOSEPH STOKVIS.

Rayonnant de vigueur intellectuelle et physique, STOKVIS assistait encore à Bruxelles, du 15 au 20 septembre dernier, à la Conférence internationale pour l'unification des médicaments héroïques; il y prit une part active aux discussions et fit rapport sur la nomenclature. C'est lui qui exprima par quelques paroles élevées les condoléances des délégués étrangers au deuil national qui frappa la Belgique pendant cette Conférence: alors et depuis, l'image de la mort qui devait le terrasser à peine quelques jours plus tard, arrêta-t-elle son attention? Le 29 septembre, au milieu de la nuit, STOKVIS succomba subitement à Amsterdam, sa ville natale, le centre d'activité de toute sa vie. Il était âgé de 68 ans.

Pas plus que pour nos autres collaborateurs défunts, nous ne voulons tenter la consolante mais périlleuse tâche de faire le panégyrique de STOKVIS(1) et l'analyse de son œuvre. Représentant éminent de la pharmacodynamie, infatigable pionnier de la science médicale en général, il se distinguait parmi tant d'autres par l'étendue de ses connaissances, par sa culture si générale; les questions qu'il a scrutées expérimentalement ou mises au point sont des plus variées. A le lire ou l'entendre causer, on ne pouvait se défendre de songer au « nihil humani a me alienum puto » du poète.

Sa publication la plus importante, et qu'il venait à peine de terminer, est sans conteste ses « Leçons de Pharmacothérapie(2) »; dans leur genre, il est difficile de ne pas les classer hors pair.

La sympathique figure de STOKVIS est très connue par tous ceux qui ont parfois fréquenté les congrès scientifiques ou les fêtes du monde médical; elle vient d'être pieusement silhouettée par son élève et collègue, le professeur PEL(3).

---

(1) Le Dr H. ZEEHUIZEN, son ancien assistant et collaborateur, s'est chargé de ce soin dans la publication *Mannen en vrouwen van beteekenis in onze dagen*. (Redactie : M. J. KALFF Jr. Haarlem, H. D. Tjeenk Willink en Zoon, 1899.)

(2) *Voordrachten over Geneesmiddelleer*, ouvrage en 3 volumes, déjà traduit en plusieurs langues, dont une traduction française par les Drs DE BUCK et DE MOOR.

(3) *In memoriam Prof. Dr* B. J. STOKVIS. Von Prof. Dr P. K. PEL, in Amsterdam. Deutsche med. Wochenschr. Nr 42, p. 749, 16 Okt. 1902. — Une autre notice nécrologique, signée par le Prof. C. H. KUHN, a paru dans le Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, Nr 14, p. 673, 4 Oct. 1902.

A défaut de telles pages émues, que pouvaient le mieux écrire ceux qui ont vécu et travaillé aux côtés du Maître, voici, en exergue à ce volume des Archives, le portrait de STOKVIS, — et la liste de ses œuvres, comme un monument, s'imposant à notre admiration reconnaissante, que s'est élevé de ses propres mains l'écrivain, l'orateur et le savant qu'il était.

Liste des publications de B. J. Stokvis.

1. *De glucogenesi in hepate ejusque nexu cum excretione sacchari in diabete mellito.* Diss. 1856 (Utrecht).
2. *Ueber Zuckerbildung in der Leber und ihrem Zusammenhang mit der Zucker-excretion bei Diabetes mellitus.* Wiener med. Wochenschrift, 1857, nº 14, 15.
3. *Iets over de glycogene stof en hare beteekenis voor de suikervorming in de lever.* Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1857.
4. *Bijdragen tot de physiologie van het acidum uricum.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1859.
5. *Over het ureum als onmiddellijke of middellijke oorzaak der zoogenaamde uraemische verschijnselen.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1860.
6. *Een laatste woord over Regazzoni.* Schat der Gezondheid, 1860.
7. *Twee gevallen van vergifting met Herba Belladonae.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1860.
8. *Over den invloed van benzoëzuurgebruik op suiker- en ureumafscheiding in twee-gevallen van Diabetes mellitus.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1861.
9. *Ueber Ausscheidung von Zucker und Harnstoff unter Benzoësäuregebrauch in zwei Fällen von Diabetes mellitus.* (Studien des physiol. Instituts zu Amsterdam : Dr A. Heynsius). Leipzig und Heidelberg, 1861.
10. *Bijdragen tot de kennis der Albuminurie.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1862.
11. *Over de beperktheid des menschen in verband tot de vorming zijner gedachten.* Amsterdam, 1863.
12. *Over serum en hoendereiwit in betrekking tot het dierlijk organisme.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1864.
13. *Hühnereiweiss und Serumeiweiss und ihr Verhalten zum thierischen Organismus.* Centralbl. f. d. Med. Wiss., 1864, nº 38.
14. *De zorg voor lucht bij gezonden en zieken.* Een praatje over gezondheidsleer. Maatschappij tot Nut van 't Algemeen, 1865.
15. *Infectieproeven bij dieren met cholera-excrementen.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1866.

16. *Infektionsversuche mit Choleraexcrementen bei Thieren.* Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1865, n° 54.

17. *Bijdragen tot de kennis der eerste na den cholera-aanval geloosde urine.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1867.

√ √18. *Recherches expérimentales sur les conditions pathogéniques de l'albuminurie.* Mémoire couronné. Bruxelles, Henri Manceaux, 1867.

19. *De cholerasterfte bij de Israëlieten te Amsterdam.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1867, 2e Afd., blz. 104.

20 *Quelques mots à propos de la brochure de M. le Prof.* CORRENTA *relative à l'albuminurie.* Journal publié par la S. R. des Sciences méd. et nat. de Bruxelles, 1869.

21. *De sterfte aan croup bij de Nederlandsche Israëlietische armen te Amsterdam.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1869, 1e afd., blz. 129.

22. *Een praatje over arbeid.* Bibliotheek van Volksvoordrachten (Redacteur M. W. SCHELTEMA Ezn.). Amsterdam, G. L. Funke, 1870.

23. *Bijdragen tot de kennis der indigo-kleurstoffen.* Maandblad der Sectie voor Natuurwetenschappen van het Genootschap ter bevordering van Natuur- en Geneeskunde, 1870, n° 2.

24. *Aether en Chloroform in vasten toestand.* Ibid., 1870, n° 6.

25. *Openingsrede bij de opening der 21ste Algemeene Vergadering der Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Geneeskunst, 29 Januari 1870.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1870.

26—30. *Over galkleurstoffen en hare erkenning door den spectroscoop.* Maandblad, enz., 1870, 3, 5; 1871, n° 2; 1872, n° 1 en 2; 1873, n° 4 en 5.

31. *Medicinaal en metriek gewicht.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1871.

32. *Een fluoresceerend ontledingsproduct der bloedkleurstof.* Maandblad, enz., 1871, n° 9.

33. *Absorptie-spectrum van gereduceerde haematine.* Maandbl., enz., 1871, n° 11.

34. *Over den oorsprong van het ureum in het organismus.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1872, 1e afd.

35. *Ein redurcirbares Nebenproduct bei der Oxydation der Gallenfarbstoffe.* Centralbl. f. d. med. Wiss., 1872, n° 1.

36. *Over resorptie van eiwit uit het darmkanaal.* Maandbl., enz., 1872, n° 6.

37. *Das Gmelin'sche Oxydationsproduct der Gallenfarbstoffe.* Centralbl. f. d. med. Wiss., 1872, n° 50.

38. *Eenige scheikundige eigenschappen van lijm-oplossingen.* Maandbl., enz., 1873, n° 9.

39. *Die Identität des Choletelins und Urobilins.* Centralbl. f. d. med. Wiss., 1873, n° 14.

40. *Die Uebereinstimmung des Urobilins mit einem Gallenfarbstoff-Oxydationsproduct*, Ibid., 1873, nº 29.

41. *Proeve van een wetsontwerp tot regeling van het hooger onderwijs*. Uitgegeven door Dr H. Sanders Ezn., onder medewerking van Dr W. M. Gunning, Dr A. A. G. Guye, Dr B. J. Stokvis e. a., Amsterdam, 1874.

42. *De oorsprong van het glycogen in de lever*. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1874, nº 9.

43. *De eenheid der physiologie en der pathologie in hare beteekenis voor de beoefening van beide wetenschappen geschetst. Inwijdingsrede van het Hoogleeraarsambt, uitgesproken den 8 Juni 1874.*

44. *Openingsrede der Algemeene Vergadering (28 Oct. 1874) van het Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde.* (Werken van het Genootschap.)

√ 45. *Zur Kenntniss der Phosphorsäureausscheidung bei Arthritis*. Centralbl. f. d. Med. Wiss., 1875, nº 47.

46. *Bijdragen tot de kennis der phosphorzuuruitscheiding bij arthritis*. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1875.

47. *Nadere bijdragen tot de kennis der phosphorzuuruitscheiding bij arthritis*. Ibid., s876, 37.

48. *Openingsrede der 27ste Algemeene Vergadering der Nederl. Maatschappij ter bevordering der Geneeskunst*. 21 Juni 1876. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1876.

49. *Ueber den Einfluss von Nierenaffectionen auf die Bildung von Hippursäure*. Archiv für experimentelle Path., X, p. 268, 1879.

50. *Rapport sur l'élimination de l'acide phosphorique par l'urine dans la phthisie pulmonaire*. Congrès international des Sciences médicales, Amsterdam, 1879.

51. *Redevoering ter herdenking van den 200-jarigen sterfdag van* JAN SWAMMERDAM, 17 Februari 1880. Uitgegeven in de werken van het Genootschap t. b. v. Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam.

52. *Feestnummer van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1880, 11 Mei, aan Dr* B. J. STOKVIS Jr., *ter gelegenheid van zijn 50jarig Doctoraat in de Geneeskunde eerbiedig en erkentelijk opgedragen door de Redactie.*
Inhoud : A) Een eenvoudige proef met betrekking tot het aandeel der klapvliezen aan het verwekken der harttonen ; B) De therapeutische werking der excitantia en hare verklaring; c) Glycosurie en galstuwing.

53. *Toespraak gehouden ter gelegenheid van het 90-jarig bestaan van het Genootschap t. b. v. Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam,* 12 Oct. 1880,

54. *Brief betreffende het Internationaal Medisch Congres te Londen.* Sept. 1881. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.

55. *Losse aanteekeningen omtrent urine-onderzoek.* Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1882.

56. *Proces-verbaal der vergadering van de Afd. Natuurkunde der Koninkl. Akad. v. Wetensch.*, 1882-1883, n° 6. — Zitting 30 Dec. 1882. Over het hippuurzuur in het dierlijk organismus. (Zie 65.)

57. *Levensschets van* JAN VAN GEUNS (met bibliographie), 1883.

58. *Discours d'ouverture du Congrès international de Médecine des Colonies,* Sept. 1883. Compte rendu, uitgegeven 1884 bij F. van Rossen, te Amsterdam.

59. *Verslag over het antwoord aan den Minister van Binnenlandsche Zaken te geven op vier vragen betreffende de vivisectie.* ((Verslagen der Koninkl. Akad. v. Wetensch.)

60. *Zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.* Verhandlungen des Congresses f. innere Med. zu Wiesbaden, 1884.

61. *Sur le rôle des microbes dans la production des maladies infectieuses.* Communication faite au Ve Congrès d'Hygiène et de Démographie à la Haye, 1884.

62. *Openingsrede van de 35ste Algemeene Vergadering der Ned. Maatsch. t. bev. d. Geneeskunde te Leeuwarden op 7 Juli 1884.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1884.

63. *Over Diabetes mellitus* (Klinische les). Ibid., 1884.

64. *Gezondheids- en vacantiekolonies.* Volksalmanak, 1886, blz. 77. (Uitgegeven door de Maatschappij tot Nut van 't Algemeen.)

65. VANDE VELDE en STOKVIS : *Experimentelle Beiträge zur Frage der Hippursäure-Zerlegung im lebenden Organismus.* Archiv f. exp. Path., XVII, 1884, S. 189.

66. *Pneumonia cerebralis* (Klinische les). Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1885.

67. *Toespraak bij gelegenheid van de uitreiking der Leeuwenhoekmedaille aan Ferd. Cohn* (26 September 1885).

68. *Over het gebruik van kippeneieren door lijders aan albuminurie.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1886.

69. *Over de vergiftige werking van chloorzure zouten.* Verslagen der Koninkl. Akad. van Wetensch., Februari 1886.

70. *Rapport der Commissie voor de choleratherapie.* Nederl. Tijdsch. v. Geneesk., 1887.

71. *Die Ursache der giftigen Wirkung der chlorsauren Salze.* Archiv f. exp. Path., XXI, p. 186, 1886.

72. *Nationaliteit en Natuurwetenschap.* Openingsrede van het 1ste Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres te Amsterdam, 30 Sept.— 1 Oct. 1887. (Handelingen van ......)

✓ ✓ 73. *Over de werking van eenige stoffen uit de digitalisgroep op het geïsoleerde kikvorschhart bij verschillende temperaturen.* Feestbundel van Donders, 1888, blz. 465.

74. *Toespraak bij de feestviering van het 50-jarig bestaan van het Koninkl. Zool. Genootschap Natura Artis Magistra.* Van Holkema's boekhandel, Amsterdam, 1888.

✓ 75. *Voordrachten over Homœopathie.* Haarlem, F. Bohn, 1888. (Op verzoek van de Medische Faculteit van het Amsterdamsch Studentencorps gehouden.) 79 pag.

76. *Brieven aan het Nederl. Tijdschr. v. Geneeskunde.* (Congrès internat. de Thérapeutique, Parijs). Ned. Tijdschr. v. Gen., 1889, 2e deel.

✓ ✓ 77. *Oude en nieuwe Cardiotonica.* (Voordracht gehouden op uitnoodiging van het Hoofdbestuur, in de Algemeene Vergadering der Nederl. Maatsch. t. bev. der Geneesk. te Haarlem) Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1889, II, p. 149-170.

78. *Over twee zeldzame kleurstoffen in de urine van zieken.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1889, 2e deel.

79. *F. C. Donders. Levensschets.* Mannen van Beteekenis, 1889. (Dr E. D. PIJZEL.)

✓ ✓ 80. *Aanwending van antipyretica bij koortsige zieken.* Handelingen van het 2e Nederl. Natuur- en Geneesk. Congres. Leiden 1889, p. 176.

81. *Ueber vergleichende Rassenpathologie.* Berlin, 1890, Aug., Hirschwald. (Intern. med. Congres, Berlin.)

82. *On the comparative pathology of human races, etc.* The Practitioner, nos 273, 274, 275, 1891, blz. 16.

83. *Het Koloniaal Geneeskundig Museum te Amsterdam.* Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1891, 2e deel.

84. *Over wederkeerige tegengiften.* K. A. v. Wetensch., 31 Oct. 1891.

85. *Jubileum* VIRCHOW. (Correspondentie). Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1891, 2e deel.

86. *Over wederkeerig antagonisme van geneesmiddelen en vergiften.* Vertaling. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1892, I, no 1.

87. *F. C. Donders (1818-1889).* Jaarboek der Kon. Akad. van Wetenschappen, 1891.

88. *Ueber den gegenseitigen Antagonismus von Giften u. s. w.* Internat. Beiträge zur wissenschaftlichen Medicin. (Virchow's Festschr., III, 1891.)

89. *Twee bladzijden uit de geschiedenis van het Genees- en Natuurkundig Onderwijs te Amsterdam, 1692 en 1792.* Rectorale Redevoering, 8 Januari 1892. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., I, nº 2.

90. *Voordrachten over Geneesmiddelleer,* 1e deel, 1e stuk. *Algemeene Geneesmiddelleer.* Haarlem, Erven Bohn, 1891. 2e stuk, 1892. 2e deel, 1e stuk, 1893, 2e stuk, 1894. 3e deel, 1e stuk, 1898, 2e stuk zal onmiddellijk verschijnen. (Van deel 1 en 2 is een 2e geheel herziene druk verschenen in 1896 en 1897.)

91. *De invloed van tropische gewesten op den mensch.* Haarlem, Erven Bohn, 1894 (Aula-voordrachten.)

92. *Openingsrede der 43ste Alg. Vergadering der Nederl. Maatschappij t. bev. der Geneeskunst, 11 Juli 1892.* Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1892, II, blz. 113.

93. *La chimie dans ses rapports avec la pharmacothérapie et la matière médicale.* (Conférence, lue au Congrès internat. méd. de Rome, le 4 Avril 1894). Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1894, I, nº 18.

94. *Zur Pathogenese der Hämatoporphyrinurie.* Nach einem in der 5ten Section des XIten internationalen medicinischen Congresses in Rom gehaltenen Vortrage. Zeitschr. f. klin. Med., 28, 1894.

95. *Short notice on the occurrence of haematoporphyrin in urine.* Journal of Pathology and Bacteriology, July 1896.

96. *Jean Martin Charcot, 1825-1893.* De Amsterdammer, Weekblad voor Nederland, 8 September 1893.

97. *Ueber die physiologische Wirkung der Salicylsäuren verschiedenen Ursprungs.* (Ein Beitrag zur Lehre der physiologischen und chemischen Identität unserer Heilmittel.) Vortrag gehalten in der 4ten Section des XIten internat. Congresses in Rom., Wiener med. Presse, 1894, nº 32.

98. *An adress on chemistry in relation to Pharmacotherapeutics and materia medica.* Lancet, April 21, 1894.

99. *La colonisation et l'hygiène tropicale.* Institut Colonial international, 1896.

100. *Ueber die Bedeutung der Biuretreaktion im Menschenharn.* Zeitschr. für Biologie. Kühne's Festschrift, 1897.

101. *Janus Redivivus.* (Openingswoord in de Arch. Intern. Janus, 1896.)

102. *Openingsrede der 3de Sectie van het 5de Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1895, I, nº 16.

103. *De uitreiking der Borneo-medaille.* (Handelingen van het 6e Nederlandsch Natuur- en Geneeskundig Congres, 1897.)

104. *De wetenschappelijke nauwkeurigheid onzer posologie,* — Voordracht in de

Algem. Verg. der Nederl. Maatsch. t. bev. der Geneesk., 6 Juli 1896. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1896, II. n° 4.

105. *Over den invloed van het gebruik van suiker op den spierarbeid.* Werken der Koninkl. Akad. van Wetenschappen, Wis- en Natuurk. Afdeeling, 19 Juni 1895.

106. *Over de physiologische werking van het methylnitramine in verband met zijne samenstelling.* Koninkl. Akad. v. Wetensch., Wis- en Natuurk. Afdeeling. 25 Februari 1899. — Arch. int. de pharmacod., VI, p. 279.

107. *Jacob Moleschott,* De Gids, 1892, n° 8, en *Jacob Moleschott,* Studentenweekblad Vox Studiosorum, 1 Juni 1893.

108. *L'exactitude scientifique de la posologie.* Bulletin de Thérapeutique, 1896.

109. *Diverse voordrachten,* in de werken van het Genootschap ter bev. van Natuur-, Genees- en Heelkunde opgenomen, over : Albuminurie na chloroform- en aethernarcosen. De oorzaak van pathologische vaatgeruischen, enz.

110. *Bijdrage tot de casuistiek der autotoxische enterogene cyanosen.* Weekbl. v. h. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1902, n° 14. Cfr. Festschrift v. v. Leyden.

111. *Over de betrekking tusschen* VIRCHOW *en ons Nederland.* Cfr. Berl. Klin. Woch. 1901, n° 41.

J. F. HEYMANS.

Gand, octobre 1902.

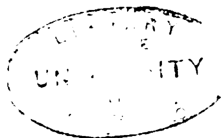
Aus dem Institute für Pharmakologie und physiol. Chemie zu Rostock.
Dir. Prof. Kobert.

Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha.

I. Teil. Ueber die Ipecacuanha-Alkaloide.

von

Dr Med. CARL LOWIN,
prakt. Arzt in Berlin.



I. Historisches.

1. Ueber die Chemie der Ipecacuanha-Alkaloide.

Nachdem Sertürner die weltbewegende Entdeckung gemacht hatte, dass aus dem Opium sich ein kristallinischer Stoff, das Morphin, als aktives Prinzip gewinnen lasse, zeigte Pelletier(1) im Jahre 1817, dass auch die medizinische Eigenschaften der Wurzel der *Cephaëlis Ipecacuanha* einem aktiven Prinzipe derselben zukommen. Er benannte diese Substanz « Emetin » (matière vomitive) der Ipecacuanha (von ἐμέω, erbrechen). Eine Vorschrift zur Darstellung desselben auf Pelletiers Angaben fussend, wurde bereits im Jahre darauf (1818) in die französische Pharmakopöe aufgenommen. Natürlich war dieses Emetin nicht viel anders als ein gereinigtes alkoholisches Extrakt. Später arbeitete Pelletier zusammen mit Magendie weiter an der Reinigung dieses Präparates. Dumas analysierte dieses gereinigte Präparat und schrieb ihm auf Grund dieser Analyse die Formel $C_{15}H_{24}NO_4$ zu. Die Base wurde von ihm beschrieben als gelblich weisses Pulver, dessen Färbung am Licht zunimmt, nicht zerfliessend, wenig löslich in kaltem Wasser, gut in Alkohol, unlöslich in Aether, Schmelzpunkt bei 50°, Reaktion deutlich alkalisch, nicht kristallisierbar, auch nicht in Form seiner Salze, oder wenigstens nur

(1) Die Citate befinden sich am Ende der Arbeit, alphabetisch geordnet.

undeutlich. Weitere Methoden der Darstellung von Emetin wurden ausgearbeitet von CALLOUD, MERCK, REICH und LEPRAT. Die nächste Elementaranalyse stammt von REICH (1863) und führt zur Formel $C_{20}H_{30}N_2O_5$. Sie bezieht sich auf ein Emetin der brasilianischen Ipecacuanha. In Frankreich war damals lediglich die brasilianische Ipecacuanha üblich, welche den Handelsnamen *Rio-Ipecacuanha* führte und aus der Provinz Mato Grosso stammte. Der Codex medic. Frankreichs von 1758 zählt drei Sorten der offizinellen Droge auf : *Ipecacuanha fusca, cinerea* und *candidior*. Die braune soll nach PELLETIER's Angabe von Psychotria emetica stammen. Ausfürliche Angaben hierüber existieren von GUIBOURT.

Die allmählich schwierigere Beschaffung und der höhere Preis der Droge führt nach und nach zur Einführung noch einer andern, aber ebenfalls südamerikanischen, aus Neu-Granada stammenden Sorte, welche *Carthagena-Ipecacuanha* genannt wurde. Nach GUIBOURT stammt sie von einer anderen, aber botanisch noch unbestimmten Spezies von Cephaëlis. 1869 richtete LEFORT seine Aufmerksamkeit auf diese Droge, die nach seiner Meinung ebenso brauchbar war wie die brasilianische. Er stellte auch bereits eine vergleichende Bestimmung des wirksamen Prinzips beider an. Diese bestand darin, dass er den alkoholischen Auszug, nach Verdunstung des Alkohols und Verdünnung mit Wasser, mit Gerbsäure fällte. Auf Grund dieser Bestimmungsmethode fand er, dass die Ipecacuanha von Neu Granada etwas weniger Alkaloid gab als die brasilianische, nämlich nur 1,34 % statt 1,44 %. In einer zweiten Arbeit setzt er seine Untersuchung fort, indem er das alkoholische Extrakt der Rinde nach Verdunstung des Alkohols mit Aetzkali und Chloroform behandelt. Dabei ging eine Base neben einer harzigen Masse in das Chloroform über. Diese beiden Stoffe wurden getrennt durch Behandeln mit sehr verdünnter Säure, die dem Chloroform die Base entzog. Setzte er jetzt der wässrigen Lösung des sauren Alkaloidsalzes grade genug Ammoniak zu, so fiel die Base aus; nach dem Trocknen wurde sie mit Aether gewaschen und dadurch vom Harz befreit. Die auf diese Weise gewonnene Substanz war gelblich und von bitterem Geschmack, schmolz bei 70°, war wenig in Wasser löslich, leicht in Alkohol und Chloroform, aber noch sehr wenig in Aether, nicht kristallisierbar. Die alkalische Lösung (in Aetzkali) absorbierte an der Luft begierig Sauerstoff; in Ammoniak war die Base weniger leicht löslich. Beim Zusetzen von Kalk oder Magnesia färbte sie sich an der Luft rasch gelb. Jodkalium und Jodtinktur gaben in den Lösungen dieses Emetins Niederschläge, die in Wasser nur wenig löslich waren, Quecksilberchlorid und Quecksilberjodidjodkalium gaben weissen Niederschlag, welcher in

Wasser unlöslich, aber löslich in Alkohol war. Der Platinchloridniederschlag war umgekehrt in Wasser löslich, aber nur sehr wenig löslich in Alkohol. Auch basisches Bleiacetat schlug die Base nieder. LEFORT schreibt ihr die Formel $C_{30}H_{44}N_2O_8$ zu.

GLÉNARD setzte die Untersuchung fort. Er behandelte die Droge mit Kalk und heissem Aether und erhielt eine farblose Substanz in ziemlich grosser Menge. Bei vorsichtiger Verdunstung erhielt er seine Base auch in Kristallen. Die Analyse der Kristalle führte zu der Formel $C_{15}H_{22}NO_2$. Zu dieser Formel stimmte auch die Analyse des salzsauren Salzes der Base, denn diese ergab die Zahlen $C_{15}H_{22}NO_2.HCl$.

Weiter folgte eine Arbeit von LEFORT und WURTZ. Diese Autoren mischten eine wässrige Lösung des alkoholischen Ipecacuanha-Extraktes mit einer gesättigten Lösung von Kalisalpeter und erzielten dadurch einen Niederschlag. Derselbe wurde gewaschen, in heissem Alkohol gelöst, mit Kalk gemischt und nach Verdunstung des Alkohols der Rückstand mit Aether extrahiert. So wurde eine sehr reine Base erhalten, deren Analyse nach drei übereinstimmenden Verbrennungsversuchen die Formel $C_{28}H_{40}N_2O_5$ lieferte. Das salpetersaure Salz ergab die Formel $C_{28}H_{40}N_2O_5,2NO_3H$.

Sehr eingehend beschäftigt sich mit der Untersuchung der ältere PODWYSSOTZKI.

Es kam ihm darauf an, sämtliche Gerbsäuren, sowie die beigemengten Farbstoffe der Ipecacuanha aus dem Emetin zu entfernen. Er führte die Gerbsäuren durch Behandlung mit Eisenchlorid in Verbindungen über, welche in Aether und Petroläther vollkommen unlöslich sind. Er bediente sich zur Gewinnung des reinen Emetins der folgenden Methode :

Er extrahiert das Ipecacuanhapulver mit Aether, um aus demselben das flüssige Oel und einen dicklichen, fetten oder wachsartigen Stoff und alle in Aether löslichen Farbstoffe zu entfernen und zwar solange, bis eine Probe des Auszuges beim Verdampfen auf einem Uhrglase weder einen Fettfleck noch einen gefärbten Fleck hinterlässt. Hierbei entdeckt er einen eigentümlichen Farbstoff, der mit Alkalien, namentlich Barythydrat, eine schöne purpurrote Verbindung bildet; er nennt diesen Farbstoff *Erythrocephaëlin* und behauptet, dass diejenigen Wurzeln, welche diesen Farbstoff enthalten, die emetinreichsten seien. Nach Entfernung des Restes des Aethers aus dem Ipecacuanhapulver durch Verdunsten zieht er das Pulver bei mässiger Wärme mit 85° Weingeist aus, ohne Säurezusatz. Aus dem weingeistigen Auszuge, der noch durch die in Aether unlöslichen Farbstoffe der Ipecacuanha gefärbt ist und eine bedeutende Quantität Gerbsäure

enthält, die durch Eisenoxydsalze grün gefärbt werden, entfernt man den Weingeist, indem man den Auszug durch Verdampfen oder Destillation zur Sirupkonsistenz eindickt, so dass fast nichts vom Weingeiste nachbleibt. Zu dem erkalteten weingeistigen Auszuge setzt er in einer geringen Menge Wasser gelöstes Eisenchlorid im Verhältnis von 10—13 % des Gewichtes der gebrauchten Ipecacuanha. Zu dem mit Eisenchlorid behandelten Auszuge wird kohlensaures Natron in Pulverform oder konzentrierter Lösung unter Umrühren und indem man beachtet, dass der Auszug so viel wie möglich dicklich bleibt, so lange zugesetzt, bis das Gemisch eine stark alkalische Reaction und eine Chokoladenfarbe zeigt. Die auf die angegebene Art mit Natron behandelte Mischung wird nach Zusatz einer mässigen Quantität Petroläthers in einen Kolben, dieser in ein Wasserbad gebracht, während der Aether kocht, häufig durchgeschüttelt und von Zeit zu Zeit etwas von dem heissen Petroläther genommen, zur Prüfung auf einem Uhrglase. *Das Emetin löst sich in heissem Petroläther*, und wenn man den Aether auf dem Uhrglase rasch dadurch zur Verdunstung bringt, dass man durch eine Glasröhe einen dünnen Strahl atmosphärischer Luft durch die Lösung bläst, so fällt das Emetin als weisses Pulver nieder. Der heisse mit Emetin gesättigte Petroläther wird filtriert und der Rückstand mit neuem Petroläther übergossen. Dieses Verfahren wird fortgesetzt, bis der zur Probe auf dem Uhrglase verdunstete Aether keinen Bodensatz zurücklässt. Aus den abgegossenen Auszügen fällt das Emetin bei genügender Konzentration an einem kalten Orte nach 12 Stunden zum grössten Teil von selbst als weisser Niederschlag aus. Wenn die Lösung wenig konzentriert ist, so muss man längere Zeit Luft hindurchblasen, worauf das Emetin sich in Form weisser Flocken abscheidet. Beim langsamen Verdunsten oder Eindampfen auf dem Wasserbade wird niemals ein ganz weisses Emetin erhalten. *Auch in Benzin erwies sich das Emetin als löslich.*

Da sich endlich das reine *Emetin auch in kaltem Schwefeläther leicht löste*, so schlägt PODWYSSOTZKI auch eine Modifikation dahin vor, dass man das mit etwas Salzsäure zu einem dicken Brei angerührte Ipecacuanhapulver zuerst mit der hinreichenden Menge Eisenchlorid, dann mit Natriumcarbonat versetzt und nach längerem Stehen das breiige Gemisch wiederholt mit erneuten Mengen Schwefeläther extrahiert. Die gesammelten ätherischen Auszüge schüttelt man mit kleinen Mengen essig-, schwefel- oder salzsauren Wassers, wobei das Alkaloid in wässrige Lösung übergeht. Die gesammelten sauren Lösungen werden dann mit einem Ueberschuss von Soda versetzt, mit Petroläther ausgekocht und das Alkaloid dann, wie

oben angegeben, isoliert. Das ausgefallene Emetin wird rasch auf einem Filter gesammelt und dann an einem dunklen Orte über Schwefelsäure getrocknet. Aus 400 gr. der besten Sorten der Ipecacuanha erhält man auf diese Art 3—4 gr. (3/4—1 %) eines reinen, schneeweissen Emetins; aus den schlechtesten Sorten aber nur 1—2 gr. Das nach dieser Methode erhaltene Emetin hat folgende Eigenschaften :

1. Dasselbe löst sich in reinem Zustande *leicht in kaltem Aether,* was man früher nicht zugab, ebenso leicht in *Chloroform, Essigäther, Methyl- Amyl-, Aethylalkohol, Schwefelkohlenstoff,* in *Spiritus* von jeder Stärke, in *Terpentinöl,* in anderen *ätherischen Oelen,* und in bedeutender Menge in *fetten Oelen,* wie z. B. in Olivenöl, endlich auch in *Oleïnsäure.* Es ist *schwer löslich in kaltem Petroläther* und *Benzin, leicht, wenn man dieselben erwärmt,* wobei aus konzentrierten Lösungen beim Erkalten ein Teil des Emetins sich wieder ausscheidet. Noch schwerer löst sich die freie Base in kaltem Wasser, und zwar nach langer Dauer 1 : 1000. Aus Aether, Petroläther, fetten Oelen und ähnlichen nicht oder fast nicht in Wasser löslichen Flüssigkeiten kann es durch Säuren ausgeschieden werden.

2. Sein Geschmack ist sehr bitter und etwas herb. Durch Sonnenlicht wird es gelb gefärbt, besonders an freier Luft, grössere Stücke nur an der Oberfläche. Sein Schmelzpunkt liegt bei 62—65°. Im Wasser fliesst es bei dieser Temperatur zu Klümpchen zusammen, die in Farbe und Aussehen dem arabischen Gummi gleichen und sich nach dem Erkalten zu Pulver zerdrücken lassen, welches sich sandartig anfühlt.

Lässt man eine möglichst konzentrierte Lösung des Alkaloids in Petroläther, Schwefeläther oder Benzin auf einem Papierfilter möglichst langsam verdunsten, so blühen an den Rändern des Filters äusserst zarte schneeweisse Krusten aus, die aus feinen, sehr zarten Kristallnadeln bestehen.

3. Das Emetin reagiert stark alkalisch, wird durch Säuren neutralisiert, mit welchen es Salze bildet. Diese Salze kristallisieren nicht in regelmässigen Formen und können nur beim Verdampfen in luftleerem Räume in Form glänzender, fast farbloser Lamellen erhalten werden; an der Luft nur in Form eines trockenen, gelbgefärbten Lacks.

Die Salze lösen sich leicht in Wasser, Weingeist und fetten Oelen, sind unlöslich in Schwefel- und Petroläther, Benzin u. dgl. Alle Salze des Emetins färben sich wie die freie Base am Licht allmählich gelb, nur seine Verbindung mit Gerbsäure verändert sich dem Lichte ausgesetzt nicht im geringsten in ihrer Farbe. Wenn man durch die farblose Lösung des Emetins in Schwefeläther, nachdem man derselben Wasser zugesetzt hat, Kohlensäure durchströmen lässt, wird die untere Wasserschicht allmählich

gelb; auf diese Art kann man das Emetin als kohlensaures Salz vollständig aus dem Aether in Wasser überführen. Aus den wässrigen Lösungen wird das Emetin durch alle Salze der fixen Alkalien oder Erden gefällt als weisses oder gefärbtes Pulver, das zum Teil in einem Ueberschusse der zugesetzten Salze löslich ist. Die kohlensauren und Aetzalkalien fällen das Emetin als Alkaloid in Form eines mehr oder weniger weissen Pulvers.

4. Mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt giebt Emetin, wie bereits frühere Autoren beobachteten, Oxalsäure.

5. Mit allen Alkaloidreagentien giebt Emetin auch nach längerem Stehen nicht kristallisierende Niederschläge. Mit konzentrierter Schwefelsäure begossen verändert sich reines Emetin garnicht. Eine gesättigte Lösung von phosphormolybdänsaurem Natron in konzentrierter Schwefelsäure färbt, zu einem Tropfen auf einem Porzellanschälchen mit einem Krümchen Emetin in Berührung gebracht, das Alkaloid braun; setzt man rasch einen Tropfen von konzentrierter Salzsäure zu dem Gemisch hinzu, so verändert sich die braune Farbe rasch in eine intensiv indigoblaue Farbe.

Einige Jahre später wurde die Ipecacuanha von KUNZ-KRAUSE untersucht. Er benutzte die etwas modifizierte PODWYSSOTZKI'sche Methode und erzielte eine im frischen Zustande farblose, aber sich bald gelbfärbende amorphe Base, sehr wenig löslich in kaltem Wasser, kaltem Aether und Petroläther, aber besser beim Erhitzen. Beim raschen Verdunsten der konzentrierten Aetherlösung schossen nadelförmige Kristalle an. Der Schmelzpunkt lag bei 68—74°. Verbrennungsanalysen führten zu der Formel $C_{30}H_{40}N_2O_5$. Bei keiner der angeführten Arbeiten findet sich allerdings irgend eine Angabe darüber, mit welcher Sorte der Droge die Versuche angestellt sind.

Die Möglichkeit, dass es sich *um mehrere Alkaloide handeln könne,* war schon von GLÉNARD, sowie von LEFORT und WURTZ und anderen Autoren angedeutet worden. In der That haben PAUL und COWNLEY um die Mitte des vorigen Decenniums zwei und im Anfang des vorigen Jahres noch ein drittes Alkaloid aus der Ipecacuanha dargestellt. Das erste von diesen Alkaloiden ist unkristallisierbar, bildet aber kristallisierbare Salze, die leicht löslich sind. Verfasser haben für diese Base den Namen *Emetin* beibehalten. Das zweite Alkaloid nennen sie *Cephaëlin.* Es ist kristallisierbar, weniger in Aether löslich als Emetin, aber gut löslich in Alkohol und Chloroform. Es ist viel besser löslich als Emetin in heissem Petroleumäther sowie in Lösungen kaustischer Alkalien. Das dritte Alkaloid nennen sie *Psychotrin.* Es ist nur in sehr kleinen Mengen in der Droge vorhanden. Sie gingen bei der Darstellung von der brasilianischen (Rio-)

Ipecacuanha aus, die in folgender Weise verarbeitet wurde : Extraktion mit kaltem Alkohol, Zusatz von basischem Bleiacetat zu der alkoholischen Lösung, Abfiltrieren von entstandenem Bleiniederschlag, Entfernung des überschüssigen Bleis mit verdünnter Schwefelsäure. Das Filtrat vom schwefelsauren Bleiniederschlag wird neutralisiert und der Alkohol abdestilliert. Die klare Lösung wird alsdann mit Aether geschüttelt unter Zusatz von Ammoniak. Die ätherische Lösung wird mit schwefelsaurem Wasser ausgeschüttelt und die saure Lösung verschiedentlich mit Aetznatron in Gegenwart von Aether, bis das Cephaëlin, d. h. die in kaustischem Kali lösliche Base völlig abgeschieden ist. Die in schwachem kaustischen Alkali unlösliche Base wurde sodann umgewandelt in ihr salzsaures Salz, und dieses Salz aus Wasser auskristallisiert; endlich wurde diese Base mittels Ammoniak niedergeschlagen. Bei Prüfung der neugranadischen Droge (Carthagena-Ipecacuanha) wurde das Pulver mit Kalk gemischt, mit Amylalkohol ausgezogen und erst dann die Basen in der oben beschriebenen Weise getrennt. Das dritte Alkaloid wurde durch Extraktion mit Chloroform gewonnen.

Die Eigenschaften der drei von PAUL und COWNLEY dargestellten Ipecacuanhaalkaloide sind folgende :

I. Emetin ist eine farblose, amorphe Base, schmilzt bei 68°, reagiert auf Lackmus stark alkalisch, neutralisiert Säuren vollständig, am Licht wird es gelb, ist gut löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzin, aber nur wenig löslich in heissem Petrolaether und in Wasser. Beim Verdunsten dieser Lösungen hinterbleibt Emetin in Form eines transparenten Firnisses. Im Gegensatz zu Cephaëlin ist Emetin unlöslich in Lösungen kaustischer Alkalien. Die Formel ist $C_{15}H_{22}NO_2$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4$. Die Formel ist der von GLÉNARD gefundenen sehr ähnlich. Das Platinsalz hat die Formel $(C_{15}H_{22}NO_2)_2PtCl_4.2HCl$, das salzsaure Salz $C_{15}H_{22}NO_2.HCl$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4.2\ HCl$. Das salzsaure Salz liefert beim Verdunsten aus wässriger Lösung seidenartige Nadeln, welche radiär anschliessen und bei 100° ihr Kristallwasser verlieren. Dieses Salz kristallisiert leichter bei Gegenwart etwas überschüssiger Säure. Auch ein bromwasserstoffsaures Salz lässt sich darstellen und kristallisiert gut, desgleichen ein jodwasserstoffsaures Salz. Auch ein chromsaures, pikrinsaures, ferricyanwasserstoffsaures Salz, ferner ein Sulfat, Acetat, Oxalat existieren, ebenso Verbindungen der Base mit Quecksilber und Gold.

II. Cephaëlin ist zwar auch an sich farblos, wird aber am Licht leicht gelb. Es lässt sich aus einer Lösung seiner Salze durch Ammoniak niederschlagen. Ist in Aether viel weniger löslich als Emetin, ferner sehr

wenig löslich in kaltem Petroläther, besser in heissem. Beim Abkühlen dieser Lösung scheidet es sich in Flocken aus. Beim Verdunsten einer alkoholischen Cephaëlinlösung, sowie einer ätherischen oder Petrolätherlösung liefert die Base einen schwach transparenten Firnis. Aus Aether gewinnt man das Cephaëlin in Form von Bündeln sehr zarter seidenartiger Nadeln, die sich bei Anwesenheit von Wasser besser bilden. Es ist leicht in Form von Kristallen zu erhalten, wenn man ein Salz des Cephaëlin mit Aether oder Ammoniak schüttelt und dann das Cephaëlin sofort auskristallisieren lässt. Der Schmelzpunkt des durch Ammoniak niedergeschlagenen Cephaëlins liegt bei 102°, wenn es durch Aether gewonnen ist, bei 96—98°. Cephaëlin ist löslich in verdünnten kaustischen Alkalien und lässt sich dadurch von Emetin trennen. Die Analyse der wasserfreien Base liefert die Formel $C_{28}H_{40}N_2O_4$ oder $C_{14}H_{20}NO_2$. Das salzsaure Salz hat die entsprechende Formel, ebenso das Platinchloriddoppelsalz. Das salzsaure Salz kristallisiert mit 6 Mol. Wasser. $C_{28}H_{40}N_2O_4 2HCl, 6H_2O$ oder $C_{14}H_{20}NO_2HCl, 3H_2O$. Es bildet rhombische Kristalle, falls man es aus einer Lösung, welche etwas freie Säure enthält kristallisieren lässt.

III. Psychotrin findet sich nur in sehr geringer Menge in der Rinde. Es unterscheidet sich von den beiden anderen Alkaloiden dadurch, dass es nur sehr wenig in Aether löslich ist. Wie schon erwähnt, erhält man es durch Extraktion der ammoniakalischen Lösung, aus welcher Emetin und Cephaëlin vorher mit Aether ausgeschüttelt sind, durch nochmaliges Extrahieren mit Chloroform. Es ist ein kristallinisches Alkaloid, welches sich von Aether in wohlcharakterisierten Prismen von blasscitronengelber Farbe absetzt. Es schmilzt bei 138°, wirkt auf Säuren neutralisierend und hat offenbar ein höheres Molekulargewicht als Emetin und Cephaëlin. Es lösst sich leicht in Alkohol und Chloroform. Die Lösung wird am Licht dunkler und setzt allmählich einen braunen Bodensatz ab.

Um das Molekulargewicht der drei Alkaloide zu bestimmen wurde nach der BECKMANN'schen Methode verfahren. Nach vielen nach dieser Methode angestellten Versuchen ergiebt sich als einfachster Ausdruck der analytischen Daten die empirische Formel des Emetins zu $C_{15}H_{22}NO_2$, denn diese erfordert ein Molekulargewicht von 248, wie dieses auch ungefähr gefunden wurde, falls Aether als Lösungsmittel benutzt wurde, während bei Anwendung von Alkohol sich ein weit höheres Gewicht ergab, nämlich 432—521, was zu doppeltsogrossem Gewichte passen würde. Beim Cephaëlin wurde nur ein Molekulargewicht gefunden, welches zu der doppelten Formel ($C_{28}H_{40}N_2O_4$) passt. Es ist daher noch nicht entschieden, wie gross das Molekulargewicht angenommen werden muss.

HESSE, der ebenfalls die beiden Alkaloide geprüft hat, sowie PAUL und COWNLEY haben auch Bestimmungen der Molekargrösse gemacht. Auch nach HESSE muss die Formel verdoppelt werden.

	gefunden		berechnet	
	PAUL und COWNLEY	HESSE	PAUL und COWNLEY	HESSE
Emetin			$C_{15}H_{22}NO_2$ oder $C_{30}H_{44}N_2O_4$	$C_{30}H_{42}N_2O_4$
C	72,01	71,99	72,58	72,87
H	8,86	8,12	8,87	8,50
N	5,75	—	5,64	5,66
Platin	21,63	21,67	21,52	21,56
Cephaëlin			$C_{14}H_{20}NO_2$ oder $C_{28}H_{40}N_2O_4$	$C_{28}H_{38}N_2O_4$
C	71,28	71,84	71,79	72,10
H	8,69	8,11	8,54	8,15
O	6,24	—	5,94	6,00
Platin	22,38	22,40	22,21	22,24

PAUL und COWNLEY schliessen aus dieser Tabelle, dass ihre eigenen Resultate mit denjenigen der andern Autoren sich vereinigen lassen, wenn man für Emetin die Formel $C_{30}H_{44}N_2O_4$ und für Cephaëlin $C_{28}H_{40}N_2O_4$ annimmt.

2. UEBER DIE WIRKUNG DER IPECACUANHAWURZEL UND DER IN IHR ENTHALTENEN ALKALOIDE.

Die Cephaëlis-Ipecacuanha wurde als Arzneimittel, und zwar als Emeticum schon von den Eingeborenen Brasiliens gebraucht, als dieses Land von den Portugiesen in Besitz genommen wurde. Trotzdem PISO dieses schon 1643 ausdrücklich hervorgehoben hat, wurde sie dennoch in Europa erst 1672 durch den franzözischen Arzt LE GRAS überhaupt bekannt, kam aber noch lange nicht als Arzneimittel, am allerwenigsten als Brechmittel in Gebrauch. JOHN HELVETIUS, der Grossvater des berühmten Autors dieses Namens, welcher mit einem Kaufmann in Geschäftsverbindung stand, der eine grosse Menge der Ipecacuanhawurzel nach Paris importiert hatte, wandte die Droge als Geheimmittel mit ungeheurem Erfolge bei *Dysenterie* und *anderen Darmaffektionen* an. Dadurch wurde die allgemeine Aufmerksamkeit auf dieses Mittel gelenkt, und der

glückliche Arzt und Entdecker dieser Indikation erhielt von Ludwig XIV 1000 Louis d'or und öffentliche Ehren für die Preisgabe seines Geheimnisses. Wenige Jahre später wurde die Droge auch in Deutschland bekannt und wegen ihrer unfehlbaren Wirkung bei Darmkrankheiten weit und breit gepriesen; selbst der grosse LEIBNITZ macht für sie als Antidyscrasicum Propaganda. So wurde die Ipecacuanha auch späterhin meist als Mittel gegen Darmkrankheiten, als Abführmittel, merkwürdigerweise auch gegen Ruhr, bei Enteritis und Cholera nostras teils innerlich teils per clysma eingegeben, als Brechmittel nur mit anderen Emeticis zusammen. Ferner bewährte sie sich bei Croup, katarrhalischer Pneumonie, Bronchialkatarrh, Influenza, Keuchhusten, Asthma, Lungenatelectase, sowie bei fieberhaften Erkrankungen. Im übrigen weise ich auf HARNACK sowie auf das meiner Arbeit nachgestellte Litteraturverzeichnis hin.

Die ersten Versuche über die Wirkung des Emetins auf den tierischen Organismus wurden sogleich nach der Entdeckung dieses Alkaloids an Katzen, Hunden und Menschen angestellt. Aus der Zeit stammen auch die für das Emetin in physiologischer und chemischer Beziehung grundlegenden Arbeiten von MAGENDIE und PELLETIER. Obwohl das von den Autoren dargestellte Präparat noch nicht den Anspruch auf Reinheit machen konnte, so ergaben doch die damit unternommenen Versuche, dass *die emetische Wirkung der Ipecacuanha unzweifelhaft der in ihr enthaltenen alkaloidischen Substanz zuzuschreiben ist,* ferner, dass das Alkaloid der Ipecacuanha neben der brechenerregenden noch eine eigentümliche *auf den ganzen Magen-* und *Darmkanal gerichtete reizende Wirkung* besitzt, die sowohl nach Applikation per os, als auch nach Injektion ins subkutane Zellgewebe und die Venen auftritt und in der Schleimhaut des Verdauungstraktus verschiedene Grade von Entzündung hervorruft. Auch die *Lungen* sollen bei den damals durch Emetin getöteten Tieren im Zustande der Entzündung vorgefunden worden sein.

Im wesentlichen hiermit übereinstimmende Angaben machte auf Grund eigener Beobachtungen an Kaninchen SCHROFF, nur stellt er eine Wirkung auf den Respirationstractatus in Abrede. SCHUCHARDT giebt das Entstehen einer intensiveren Rötung der Bronchialschleimhaut zu. Auch die Versuche von PÉCHOLIER dienten hauptsächlich zur Bestätigung der schon bestehenden Angaben. Seine Ergebnisse sind folgende : 1) *Deprimierende* (« kontrastimulierende ») *Wirkung des Alkaloids auf das centrale Nervensystem,* welche übrigens auch den früheren Autoren nicht entgangen war. 2) Abnahme der Frequenz des Herzschlages und der Respiration. 3) Abnahme der Temperatur in der Mundhöhle und ihm Ohr bei gleich-

zeitiger geringer Steigerung im Rektum infolge Hyperämie. 4) Konstante *Brechbewegungen* begleitet von *Hyperämie des Magens und der oberen Hälfte des Darmes.* 5) Herabsetzung der Erregbarkeit der Muskeln und der motorischen Nerven (« Diminution de la motricité nerveuse et de la contractilité musculaire »). Nachdem bereits vollkommene Reflexlähmung eingetreten war, gaben die Muskeln zwar noch Zuckungen, aber nur schwache.

Dyce Duckworth beobachtet 1869—1874 bei seinen zahlreichen Versuchen neben Veränderung der Magen- und Darmschleimhaut mehrmals auch unzweideutige Affektionen der Bronchien und Lungen, bestehend in starker Hyperämie, Oedem und Verdichtung des Lungengewebes. Er konstatierte ferner, dass grössere Dosen Emetin subkutan oder intravenös injiziert durch *Herzparalyse* töten und der *Blutdruck, durch kleine Dosen wenig alteriert,* erst kurz vor dem Tode rasch absinkt. Bei einer Katze, deren Vagi vorher durchschnitten worden waren, sah Verf. nach Emetininjection kein Erbrechen eintreten. Damit war bewiesen, dass der Angriffspunkt nicht das Brechcentrum sondern der Magen ist (Reizung der Vagusenden).

Ueber ganz analoge experimentelle Ergebnisse berichten die Abhandlungen über die Wirkung des Emetins von d'Ornellas, Chouppe und Polichronie. d'Ornellas weicht nur insofern von Duckworth und Polichronie ab, als er *auch nach beiderseitiger Vagusdurschneidung durch Emetin Erbrechen, aber erst später und wenig intensiv eintreten* sah. Diese Autoren nehmen alle ebenfalls an, dass die brechenerregende Wirkung des Emetins auf dem Wege der lokalen Reizung der Magenschleimhaut, *und zwar bei Einspritzung ins Blut oder unter die Haut durch das im Magen abgesonderte Emetin* reflektorisch zustandekomme. Einige behaupten das Emetin nach subkutaner oder intravenöser Injektion durch Reagentien thatsächlich in den Magenkontentis nachgewiesen, andere (d'Ornellas) seine Anwesenheit im Mageninhalt wenigstens dadurch konstatiert zu haben, dass derselbe, Tauben beigebracht bei diesen Erbrechen hervorrief. Ferner führen sie mit Recht als Stütze ihrer Anschauung Versuche an, wo vagotomierte Tiere wohl nach Injektion des zentral wirkenden Apomorphins, nicht aber nach Emetininjektionen erbrachen.

Einige Jahre später hat Foulkrod die Wirkung der Ipecacuanha nochmals eingehend, und zwar an Kaninchen, die bekanntlich nicht erbrechen können und bei denen daher die Ausscheidung im Magen bequemer studiert werden kann, und an Fröschen, untersucht und über seine Experimente folgendes Resumé veröffentlicht :

1. Nach lokaler Application verursacht Emetin allmählich Verlust des Funktionsvermögens der Nerven und gestreiften Muskeln, und nach

längerer Einwirkung ist keine Rückkehr in den normalen Zustand möglich. Nach direkter Einwirkung auf das Hirn und Rückenmark war keine Wirkung bemerkbar.

2. Es verursacht nach Injektionen ins Blut Verminderung des arteriellen Drucks durch Herzparalyse und

3. anfangs Beschleunigung, dann Verlangsamung der Herzbewegung, letztere aus demselben Grunde.

4. *Es paralysiert die zum Herzen gehörigen Hemmungsfasern des Vagus.*

5. Durch Wirkung auf das Gehirn bewirkt es Schlaf und Coma.

6. Durch Emetin veranlasste Konvulsionen sind spinalen Ursprunges, ebenso die Aufhebung der Reflexthätigkeit.

7. Das Erbrechen nach Emetin ist das Resultat einer örtlichen Einwirkung auf den Magen.

8. Verlangsamung der Respiration nach Emetin erfolgt auch nach Durchschneidung des Vagus.

9. Die willkürlichen Muskeln bleiben bei der gewöhnlichen Form der Emetinvergiftung intakt, während ihre Kontraktibilität durch direkte Berührung mit der Alkaloidlösung vernichtet wird.

10. Emetin wird *unverändert resorbiert und teils durch die Nieren, teils durch die Magen- und Darmschleimhaut abgesondert.*

11. Salivation bewirkt es durch lokale *reizende Einwirkung auf die Enden der sensibeln Nerven in der Mundhöhle.*

12. Nach Einführung in den Magen, ins Blut oder Unterhautzellgewebe veranlasst es *Albuminurie* und die Leber ist bei Ipecacuanhavergiftung zuckerhaltiger als normal.

13. Eine direkte Einwirkung des Emetins auf das Blut ist nicht nachzuweisen.

14. Es wirkt nicht auf die Pupillen.

Die bisherigen Angaben beziehen sich alle auf mehr oder weniger unreine Präparate. V. PODWYSSOTZKI's in Dorpat ausgeführte Versuche gewinnen hauptsächlich dadurch Wert, dass sie mit dem chemisch reinen Gemische der Alkaloide, von ihm als Emetin bezeichnet, angestellt worden sind, und zwar hat Verf. die Wirkung dieses Alkaloidgemisches an Fröschen, Katzen, Hunden und Ratten nach modernen Methoden geprüft.

Bei *Fröschen* entwickelte sich nach subkutaner Injektion von 0,005 gr. seines Emetins sehr allmählich im Laufe von 1/2—1 1/2 St. *allgemeine Paralyse ohne Reizerscheinungen* irgend welcher Art. Von Brechbewegungen wurde bei nicht stomachaler Applikation niemals auch nur die mindeste Andeutung wahrgenommen, Dosen von 0,010 gr. pro Frosch und darüber sind tödlich; nach kleineren Dosen können sich kräftige Frösche

innerhalb 2 · St. erholen. Im Beginn der Wirkung beobachtet man Abnahme der willkürlichen Bewegung. Das Tier bleibt regungslos sitzen, reagiert aber auf Berührung oder sonstige mechanische oder chemische Reize. Schiesslich hört die willkürliche Bewegung auf, das Tier verträgt Rückenlage und zieht die abgezogenen hinteren Extremitäten nicht mehr zurück, und man erhält Reflexbewegungen nur noch durch Betupfen der Haut mit Säuren oder durch sehr intensive mechanische oder elektrische Reize. Nach 1 bis 1 1/2 St. zieht der Frosch jedoch die nach Türcks Methode in verdünnte Schwefelsäure untergetauchten hinteren Extremitäten nicht mehr heraus.

Sämtliche Erscheinungen treten an Reflexfröschen ebenso prompt auf wie an normalen, wodurch bewiesen ist, dass *das Gift das Rückenmark lähmt.*

Was den Einfluss des Emetins auf die Erregbarkeit der *motorischen Nerven* und *quergestreiften Muskeln* betrifft, so hat Podwyssotzki in diesem Punkte keine Giftwirkung finden können und hat somit von den früheren Autoren abweichende Ergebnisse erzielt.

Die Angabe einer « diminution de la contractilité musculaire » von Pécholier ist bereits oben erwähnt worden; Weyland nennt das Emetin unter denjenigen Substanzen, welche jene eigentümliche *Verlängerung der Zuckungskurve* des Froschmuskels bewirken. Die Muskelirritabilität fand er gleichfalls herabgesetzt. Auch Harnack, welcher durch zahlreiche Versuche mit organischen Giften zu dem Schlusse gelangt, « dass das Gesetz, dass alle Substanzen, denen eine spezifische emetische Wirkung zukommt, zugleich in naher Beziehung zum quergestreiften Muskel stehen, indem sie die Erregbarkeit desselben vernichten, als hinlänglich gestützt erscheinen dürfe », giebt an, bei einigen mit Emetin angestellten Versuchen gleichfalls Herabsetzung der Muskelerregbarkeit konstatiert zu haben. Darauf hin hat Podwyssotzki Myogramme von Emetinmuskeln in verschiedenen Stadien der Giftwirkung hergestellt; da diese jedoch durchaus nicht von dem normalen Zuckungsverlauf abwichen, stellt er mit aller Entscheidenheit *die muskellähmende Wirkung des Emetins in Abrede.* Hierdurch schien der von Harnack aufgestellte Satz, dass alle Brechmittel Muskelgifte seien, erschüttert zu sein. Bald darauf stellte jedoch R. Kobert speziell in dieser Richtung eine Reihe von Versuchen an, bei denen teils ein von Podwyssotzki selbst dargestelltes, teils ein von Merck bezogenes Emetin in salzsaurer Lösung verwendet wurde. Diese Versuche ergaben, dass *Emetin in grosser Dose selbst bei subkutaner Einführung die Kronecker-Tiegelsche Muskelermüdungskurve doch schädigt, und zwar in der Weise des Bleies,* während kleinere Dosen eine Muskelwirkung allerdings überhaupt nicht besitzen. Damit hat Kobert den Streit über die Muskelwirkung des Emetins dahin entschieden, dass meist eine Muskelveränderung in praxi nicht wahrgenommen wird, dass sie in Wirklichkeit aber bei grossen Dosen doch existiert und durch geeignete Versuchsanordnung sicher nachgewiesen werden kann.

Das *Froschherz wird vom Emetin nach* PODWYSSOTZKI *gelähmt.* Schon kurze Zeit nach Injektion von 0,005—0,01 gr. bemerkt man am blossgelegten Froschherzen Unregelmässigkeiten im Kontraktionsmodus. Die Ventrikelkontraktionen werden mehr peristaltisch. Dazu gesellen sich alsbald Irregularitäten der Schlagfolge. Schliesslich bleibt das ganze Herz in einem exquisiten paralytischen diatolischen Stillstand stehen, der weder durch mechanische Reize noch durch Atropin gehoben werden kann.

Ist sonach das Emetin wohl entschieden zu den Herzgiften zu zählen, so lässt es PODWYSSOTZKI unentschieden, ob die Herzlähmung durch die Einwirkung des Giftes auf die Herzganglien oder auf den Herzmuskel zustandekommt, ein Streit, der bekanntlich überhaupt nicht entschieden werden kann. Gelbgewordene Emetinpräparate wirken qualitativ wie weisse, quantitativ jedoch etwas schwächer.

Die an *Katzen, Hunden* und *Ratten* von PODWYSSOTZKI angestellten Versuche haben im wesentlichen die von früheren Autoren gemachten Angaben bestätigt. Folgende Punkte hebt Verf. besonders hervor. *Die charakteristischen Wirkungen des Emetins auf den Magen und Darmkanal treten nach Applikation per os und nach subkutaner Injection in gleicher Intensität auf.* Dass nach der Applikation per os sehr häufig die Darmaffektion ausbleibt, ist darin begründet, dass das Gift durch den Brechakt zum grössten Teil wieder aus dem Magen entfernt wird. Die brechenerregende Wirkung des Emetins ist auch bei brechfähigen Tieren keine absolut konstante. Man begegnet Tieren, besonders Katzen, bei welchen weder kleine noch relativ grosse Dosen Erbrechen bewirken ; besonders ist dieses nach intravenöser Injektion der Fall. Das Erbrechen tritt nach Applikation per os nicht schneller ein als nach subkutaner Injektion. Der Brechakt tritt je nach Grösse der Dose entweder nur einmal oder mehrmals in längeren Zwischenräumen ein. Bei einzelnen Tieren treten bereits *im ersten Stadium der Wirkung breiige Stuhlentleerungen ein.* Subkutane Injektion von sehr grossen Dosen (0,1 gr.) führt bei Katzen im Verlauf von 15—20 Min. zum Tode, ohne dass vorher Erbrechen eintritt. Das Tier wird rasch schwach, fällt auf die Seite und verendet unter sehr schwachen Zuckungen infolge von Herzlähmung. Unter denselben Erscheinungen, nur noch viel rapider, sterben Katzen, welchen 0,02—0 05 gr. Emetin in eine Vene injiziert werden.

Was den *Sektionsbefund* anlangt, ist Darm und Lunge zu besprechen. *Charakteristische entzündliche Darmerscheinungen* hat PODWYSSOTZKI niemals vor Ablauf von 18 bis 24 Stunden beobachtet. Die *Mucosa des Dünndarms,* weniger die des Dickdarms, findet sich bald nur leicht fleckig injiciert und katarrhalisch geschwellt, bald in ihrer ganzen Ausdehnung *dunkelscharlachrot* gefärbt und mit einem locker haftenden schleimigeitrigen Sekret behaftet. Die mikroskopische Untersuchung wies *in dem Darminhalt grosse Mengen abgestossener Epithelien und Eiterkörperchen* nach. Nicht ganz so positiv sind die Angaben unsers Autors über *Lungenaffektionen.* PODWYSSOTZKI hat zwar solche mehrmals bei vorher scheinbar gesunden Tieren als « höchstwahrscheinliche » Folge der Emetinvergiftung beobachtet, namentlich bei einem Hunde, welchem schon während der letzten Stunden des Lebens eine blutig-schaumige, dünne Flüssigkeit aus dem Munde ausgeflossen war ; jedoch *giebt er zu, dass diese Lungenaffektionen nicht zu den konstanten Wirkungen seines Emetins gehören.*

Was die *Ausscheidung* des Giftes aus dem Organismus anlangt, *spricht sich* PODWYSSOTZKI *gegen die Hypothese der Elimination des Emetins durch die Magen- und Darmschleimhaut aus,* da er bei seinen zahlreichen Versuchen *merkwürdiger Weise niemals im Erbrochenen und Darminhalt, nicht einmal im Harn,* Emetin hat nachweisen können. Er

bringt — was mir sehr gekünstelt erscheint — die Darmerscheinungen in Zusammenhang mit der allgemeinen Wirkung des Emetins auf das Nervensystem und die Zirkulation; ebenso führt er die Lungenaffektionen auf vasomotorische Störungen zurück, die bei der Eliminationshypothese rätselhaft bleiben müssten.

Eine indirekte *Wirkung auf die Lunge* wird der Ipecacuanha allerdings bei uns auch in gegenwärtiger Zeit von allen Praktikern zugeschrieben, nämlich eine expektorierende; jedoch dürfte diese mit der von PODWYSSOTZKI beschriebenen durchaus nicht identisch sein. In Frankreich steht man noch anders : nach dem Vorgange von DREYFUS-BRISAC *wendet man die Frage zur Behandlung der Pneumonie an*. So teilt z. B. PERREAU die Resultate einer Reihe von Untersuchungen mit, die er nach der Methode von DREYFUS-BRISAC ausgeführt hat. Dieselbe läuft darauf hinaus, die Lunge zu entlasten (décongestionner), « wodurch das Gewebe befähigt werde, der mikrobischen Infektion entgegenzuwirken; » sie besteht darin, dass man kleine Dosen verabfolgt, die hinreichend sind, Nausea hervorzurufen ohne ernste Störung des Digestionstraktus. 1 gr. Ipecacuanhapulver wird mit 120 gr Mucilago Gummi arabici gemischt, und davon erhält der Patient stündlich einen Esslöffel etwa achtmal hinter einander, worauf Verminderung der Dyspnöe und des Schmerzes, sowie Zunahme und Erleichterung der Expektoration eintritt; die Sputa werden weniger blutig gefärbt, die Temperatur sinkt. PERREAU berichtet über 41 Fälle, in welchen diese Methode mit gutem Erfolge angewendet wurde, besonders wenn die Krankheit von Anfang an nach dieser Methode behandelt wurde. Als Kontraindikationen werden angegeben bemerkenswerte Defekte im Digestionstraktus sowie ausgesprochene Herzfehler. Verfasser lässt seiner Arbeit ein Litteratur-Verzeichnis (von 49 Werken) folgen, doch ist dasselbe leider so ungenau angefertigt, dass es unmöglich ist sich danach zu orientieren beziehungsweise es für mein Verzeichnis zu verwerten. Von den beiden Alkaloiden der Ipecacuanhawurzel würde sich für diese Behandlungsmethode das Emetin besser eignen als das Cephaëlin.

Noch sei auf die Aehnlichkeit zwischen der Wirkung des Emetins und Antimons sowie Arsens hingewiesen. HARNACK findet die Uebereinstimmung so auffallend, « dass man das *Antimon geradezu als metallisches Emetin bezeichnen könne und umgekehrt* ». Die Wirkung des Emetins stimmt bei der Aehnlichkeit zwischen Antimon und Arsen natürlich auch vielfach mit der des Arsens überein. So verhält sich nach H. MEYER und FR. WILLIAMS das Emetin z. B. darin dem Antimon und Arsen analog, dass bei seiner Wirkung die Zusammensetzung der *Blutgase* wesentlich verändert wird, indem *die Menge der Kohlensäure im Blute bedeutend abnimmt*

bei ziemlich gleichbleibenden Sauerstoffgehalt. Nach H. MEYER handelt es sich dabei wahrscheinlich um die Oxydationshemmung, indem infolge einer deletären Einwirkung auf die Zellen der Stoffwechsel in letzteren derart verändert wird, dass Sauerstoffwechselprodukte der weiteren Zersetzung entzogen werden und alkalientziehend auf das Blut einwirken, was immer zu einer Verminderung der Blutkohlensäure führt.

Nachdem von PAUL und COWNLEY das sogen. Emetin als ein Gemisch zweier Alkaloide erkannt und das zweite Alkaloid der Ipecacuanha als *Cephaëlin* bezeichnet worden war, hat Dr R. B. WILD, Docent der Pharmakologie in Manchester, die beiden reinen Alkaloide einer vergleichenden Prüfung an Tieren unterzogen. Beide Alkaloide wurden in Form ihrer salzsauren Salze benutzt. Dabei stellte es sich heraus, dass *beide Alkaloide im wesentlichen qualitativ die gleiche Wirkung haben.* Es fand sich das Cephaëlin wie das Emetin emetisch wirkend; aber *die emetische Dose des cephaëlinfreien Emetins war doppelt so gross wie die des Cephaëlins.* Andererseits war *die Nausea, welche durch das Cephaëlin hervorgerufen wurde, doppelt so gross wie die des reinen Emetins.* Zu therapeutischer Anwendung scheint das Cephaëlin in Dosen von 5 bis 10 mgr. als Emeticum für Menschen verwendbar; bei akutem Katarrh, wo man nicht grade brechen lassen will, scheint Emetin in kleinen Dosen von bedeutendem Werte zu sein, während es als Emeticum Dosen von 10—20 mgr. nötig machen würde. *Emetin ist daher ein gutes Expectorans, während Cephaëlin als Brechmittel den Vorzug verdient.*

Ueber die Wirkung des dritten Alkaloids der Ipecacuanha, des *Psychotrins,* welches ja soeben erst entdeckt worden ist, existieren meines Wissens noch keine pharmakologischen Angaben.

II. Eigene Untersuchungen über die Reaktionen der Ipecacuanha-Alkaloide.

Da mir bei Beginn meiner Untersuchungen, welche schon fast 2 Jahre zurück liegen, die Existenz des Psychotrins, des dritten Alkaloides der Ipecacuanhawurzel noch nicht bekannt war, so bezieht sich meine Arbeit vornehmlich auf das Emetin und Cephaëlin, und zwar kam es mir dabei weniger darauf an, etwas Neues zu entdecken, als vielmehr die Eigenschaften und die Wirkung der beiden Alkaloide neben einander zu prüfen und mit einander zu vergleichen. Erst nach Beendigung meiner Versuche ist mir das Psychotrin zugänglich geworden, ich habe es daher sehr wenig berücksichtigen können.

Die Versuche sind, wo nicht ausdrücklich anders erwähnt, sämtlich mit den salzsauren Salzen ausgeführt, die mir von den Firmen

J. D. Riedel—Berlin und E. Merck—Darmstadt in liebenswürdiger Weise gratis zur Verfügung gestellt worden sind. Das Psychotrin stammt nur von der erstgenannten Firma.

Der Kürze halber habe ich die verschiedenen Reaktionen in nachfolgender Tabelle zusammengestellt. (S. 26.)

Die Löslichkeit anlangend sei bemerkt, dass das salzsaure Psychotrin, welches ich in die Tabelle nicht mehr habe aufnehmen können, einen in Wasser unvergleichlich schwerer löslichen Anteil enthielt als die beiden anderen Alkaloide; vielleicht war dies etwas freies Alkaloid. Selbst bei einem Verhältniss von 1 : 5000 setzten sich feine Körnchen am Boden des Gefässes nieder: dagegen löste sich das Präparat leicht nach Zusatz von wenigen Tropfen sehr verdünnter Salzsäure.

Unter N[r] 1—14 sind hauptsächlich *Fällungsreaktionen* aufgeführt. Sie sind mit wässerigen Lösungen von verschiedener Konzentration ausgeführt. Von besonderem Interesse dürften die unter N[r] 15—16 angeführten Reaktionen des Cephaëlins sein. Es sind *Farbenreaktionen*, zu welchen die Salze nicht in Substanz verwendet wurden, während dies bei den darauffolgenden der Fall war. Betreffs der *Trennung von Cephaëlin und Emetin* muss ich auf Grund meiner Versuche mich dahin aussprechen, dass die Vorschriften von Paul und Cownly dazu wenigstens für einen nicht sehr geschickten Arbeiter nicht recht geeignet sind. Ich gebe daher Lassar-Cohn recht, wenn er sagt, das erst die Entdeckung von Whiffen hier einen bequemen Weg eröffnete. Whiffen zeigte nämlich, dass das bromwasserstoffsaure Salz des Emetins sehr gut kristallisiert. Entfernt man diese Kristalle aus der Mutterlauge, so gelingt es mit grosser Schwierigkeit nochmals Kristalle zu bekommen. Diese sind dann bromwasserstoffsaures Cephaëlin, während das bromwasserstoffsaure Psychotrin überhaupt nicht kristallisiert. Beide für den praktischen Gebrauch der Aerzte in Betracht kommende Alkaloide, Cephaëlin und Emetin, sind leicht zersetzlich, und *muss es daher als sehr unrationnell erscheinen, sie in Form eines Infuses anzuwenden. Spirituöse Auszüge der Droge sind ohne Frage rationneller, namentlich da sie auch billiger sind.*

Wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich, lassen sich die beiden Alkaloide durch die unter N[r] 15 und 16 angegebenen Reaktionen sehr gut unterscheiden. Ich benutzte dieselben, um meine Trennungen auf ihre Vollständigkeit zu prüfen. Aus wässeriger alkalischer Lösung liessen sich beide Alkaloide sowohl mit Aether als auch mit Chloroform ausschütteln. Die Ausschüttelung mit Petroläther zum Zwecke der Scheidung beider Alkaloide gelang mir bei wässriger Lösung nicht, selbst nicht mit erhitztem Petroläther. Wurden dagegen die beiden Alkaloidsalze in Substanz mit einander gemischt und nach Zusatz eines Tropfens Ammoniak in heissem Petroläther gelöst und dann die Lösung filtriert, so gab nach Verdunstung des Petroläthers die angesäuerte wässerige Lösung des Rückstandes die unter 15 und 16 angegebene Cephaëlinreaktion ganz deutlich, der durch den Petroläther nicht gelöste Teil dagegen zeigte in gleicher Weise behandelt diese Reaktion durchaus nicht, oder liess sie wenigstens sehr zweifelhaft erscheinen.

TABELLE DER REACTIONEN.

REAGENS	EMETIN	CEPHAËLIN
1. Phosphorwolframsäure	milchweisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 noch wahrnehmbar.	weisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 eben noch nachweisbar.
2. Phosphormolybdänsäure	weisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 nicht mehr deutlich.	gelblichweisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 5000 nicht deutlich.
3. Dragendorffs Reagens	orangefarbener Niederschlag, amorph, nach Erwärmen *zinnoberrot*, bei 1 : 10,000 noch deutlich.	orangefarbener Niederschlag, amorph, nach Erwärmen *blutrot*, bei 1 : 10,000 noch sehr deutlich.
4. Ferd. Mayers Reagens	weisser Niederschlag, amorph; Trübung noch bei 1 : 10,000 deutlich.	weisser Niederschlag, amorph, bei 1 : 10,000 noch deutliche Trübung.
5. Silicowolframsäure	leicht weissliche Trübung, amorph, beim Erwärmen schwindend; bei 1 : 5000 noch deutlich.	ganz leichte weissliche Trübung, amorph, beim Erwärmen schwindend: bei 1 : 5000 noch wahrnehmbar.
6. Pikrinsäure	helgelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen schwindend; bei 1 : 10,000 nicht deutlich.	hellgelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen schwindend; bei 1 : 10,000 noch deutlich.
7. Kaliumferrocyanid	*kein* Niederschlag.	*weisslicher Niederschlag*, amorph, beim Erwärmen schwindend.
8. Kaliumferricyanid	gelber Niederschlag, nach Zusatz von Eisenchlorid grün, wird beim Erwärmen dunkeler, aber *Farbenumschlag ins Blaue erfolgt nicht.*	gelber Niederschlag, nach Zusatz von Eisenchlorid grün, *wird beim Erwärmen blaugrün*, bis 1 : 2500 noch deutlich.
9. Goldchlorid	hellbrauner dicker Niederschlag, bis 1 : 10,000 nachweisbar, löst sich beim Erwärmen.	hellbrauner dicker Niederschlag, bis 1 : 10,000 nachweisbar, löst sich beim Erwärmen.
10. Platinchlorid	gelblicher Niederschlag, bis 1 : 5000 noch nachweisbar, löst sich beim Erwärmen nicht.	gelblicher Niederschlag bei 1 : 5000 nicht mehr deutlich, löst sich beim Erwärmen nicht.

REAGENS	EMETIN	CEPHAËLIN
11. Chlorkalk	weisser Niederschlag, später citronengelb, amorph, bis 1 : 5000.	gelber Niederschlag später schmutzig-grau, bei 1 : 2000 nicht deutlich.
12. Eisenchlorid	Gelbfärbung, wird nach Erwärmen *bordeauxrot*, bis 1 : 10,000.	*grünlichgelb*, durch Erwärmen dunkeler ins *Braunrote* schimmernd, beim Kochen Trübung, bis 1 : 10,000.
13. Chromsäure	schwefelgelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen klar, bei 1 : 5000 nicht mehr.	okergelber Niederschlag, amorph, beim Erwärmen klar, noch bei 1 : 10,000 deutlich.
14. Kaliumpermangan.	sofortige Entfärbung unter Gelbfärbung, beim Erwärmen unverändert. Keine Fällung.	sofortige Entfärbung, darauf eine Spur Orangefärbung, beim Erwärmen keine Veränderung; keine Fällung.
15. Millons Reagens	selbst bei 2 : 100 *farblos*, beim Erwärmen nur *gelblich*.	2 : 100 schon bei gewöhnlicher Temperatur *violett*, geht beim Erwärmen durch alle Farben bis ins Dunkelbraune, auch bei 1 : 1000 sehr deutlich, bei 1 : 5000 Farbenveränderung noch nachweisbar.
16. Essigsaures Quecksilberoxyd	2 : 100 *farblos*, beim Erwärmen etwas *gelblich* und trüb.	2 : 100 farblos, beim Erwärmen *violett*, wird immer dunkeler, schliesslich ganz *dunkelgraubraun*, bei 1 : 5000 noch deutliche Reaktion.
17. Schwefelsäure (konz.)	farblose Lösung.	Lösung ganz minimal gelb.
18. Fröhdes Reagens	*grünlich-gelb*, dann *grün*, schliesslich *hellblau*.	*indigoblau*, dann *grünlich-schwarz*, schliesslich tief *dunkelgrün*.
19. Mandelins Reagens	gelbliche Lösung.	gelbliche Lösung.
20. Marquis Reagens	leicht gelblich, blasst bald ab.	gelb.
21. Erdmanns Reagens	farblose Lösung.	gelblich.
22. Selenschwefelsäure	gelblich.	bräunlich gelb.

III. Eigene Versuche über die Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide.

1. Blutversuche.

Alkaloidsalze von neutraler Reaktion pflegen meist nicht auf rote Blutkörperchen oder auf gelöstes Hämoglobin einzuwirken. Da sich jedoch in der Litteratur die — freilich von den meisten Autoren übersehene — Angabe von Farquharson findet, dass durch Ipecacuanhapräparate Blutkörperchen aufgelöst werden, so sah ich mich genötigt nach dieser Richting hin einige Versuche zu machen. Ich verfuhr in der Weise, dass ich für jedes Alkaloid zwei Reihen von Versuchen anstellte. In der ersten Reihe mischte ich das betreffende Alkaloidsalz mit 1 %igen Blutlösungen (1 c.c. + 99 c.c. Aqua dest.); in der zweiten wurde das Blut mit physiologischer Kochsalzlösung gemischt. In der ersten Reihe prüfte ich, ob etwa der Oxyhämoglobingehalt der Gläschen bei steigendem Zusatz von Gift sich änderte; in der zweiten kam es in erster Linie darauf an, ob die Blutkörperchen sich lösten, d. h. über den sich langsam am Boden absetzenden Körperchen eine farblose oder gefärbte Flüssigkeitsschicht sichtbar wurde. Diese Färbung musste rot sein, wenn des Gift nur hämolytisch wirkt, sie musste braun sein, wenn es das ausgelöste Hämoglobin auch noch in Methämoglobin umwandelt.

Versuch 1. Katzenblut 100fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wird zu je 20 c.c. in 7 Reagensgläschen aufgestellt:

Glas	I.	erhält	1 mgr.	Emetin	zugesetzt	(1 : 20000)
»	II.	»	2 mgr.	»	»	(1 : 10000)
»	III.	»	5 mgr.	»	»	(1 : 4000)
»	IV.	»	10 mgr.	»	»	(1 : 2000)
»	V.	»	15 mgr.	»	»	(1 : 1333)
»	VI.	»	29 mgr.	»	»	(1 : 1000)

Glas VII. bleibt als Kontrollglas ohne Zusatz.

Nach 24 Stunden haben sich die Blutkörperchen in sämtlichen Gläsern gleichmässig zu Boden gesetzt. Beim Vergleich mit dem Kontrollglas ist eine Verschiedenheit der Färbung weder an den Blutkörperchen noch an der darüber schwebenden Flüssigkeit wahrzunehmen.

Versuch 2 mit *Katzenblut* wird in ganz gleicher Weise mit Zusatz von Cephaëlin ausgeführt. Hierbei erscheint in Glas V und VI die über dem Bodensatz befindliche Flüssigkeit im Vergleich zu der im Kontrollglas befindlichen ganz farblosen minimal rot gefärbt. Durch das Spektroskop erblickt man schwach angedeutet die Streifen des Oxyhaemoglobins.

In ganz gleicher Weise wird

mit	*Kaninchenblut,*	Versuch 3	mehrmals angestellt.
»	*Ochsenblut,*	Versuch 4	
»	*Hammelblut,*	Versuch 5	
»	*Taubenblut,*	Versuch 6	

Dieselben ergeben ganz analoge Resultate wie die Versuche mit Katzenblut.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass *das salzsaure Emetin bei einer Konzentration unter 1 : 1000 auf 100 fach verdünntes Vogel- und Säugetierblut (von Pflanzen- und Fleischfressern) weder hämolytisch noch methämoglobinbildend wirkt. Salzsaueres Cephaëlin hingegen hat bei einer Konzentration von 1 : 1000 schwach hämolytische Wirkung:* das aus den Blutkörperchen ausgelöste Hämoglobin wird aber nicht in irgend welche Zersetzungsprodukte umgewandelt.

Versuch 7—12 wurden wie die vorhergehenden angestellt, nur wurde nicht 1 %ige Blutkochsalzmischung verwandt sondern 10 %ige.

Diese Wiederholung mit einer Blutkochsalzmischung aus 10 Teilen Blut und 90 phys. Kochsalzlösung ergab, dass *bei dieser Konzentration auch bei dem Emetin eine gewisse hämolytische Wirkung nachweisbar ist; sie ist jedoch noch schwächer als die des Cephaëlins.* Die Angabe von Farquarson hat also keine praktische Bedeutung, obwohl sie nicht ganz unrichtig ist.

2. Versuche an isolierten Froschteilen.

Versuch 13. Ein von der Haut befreiter Froschschenkel wird in ein Gefäss gelegt, in welchem sich 50 c.c. physiol. Kochsalzlösung befinden, derselben werden 5 mgr. salzsaures Emetin zugesetzt, also Konzentration 1 : 10000. Im Kontrollglas befindet sich der zweite Schenkel in reiner phys. Kochsalzlösung. Da nach einer Stunde der Schenkel auf jede Nervenreizung (mech. u. elektr.) noch prompt reagiert, wird die Konzentration der Flüssigkeit erhöht auf 2 : 10000, nach einer weiteren Stunde auf 5 : 10000 und abermals nach einer Stunde auf 1 : 1000. Nach 6 Stunden ist trotzdem die Irritabilität nur unbedeutend geschwächt, und erst am nächsten Tage ist sie erloschen.

Versuch 14 wird in gleicher Weise wie 13 ausgeführt, nur wird zu der Kochsalzlösung salzsaures Cephaëlin zugesetzt. Auch die Resultate sind ganz dieselben.

Versuch 15. Ein Froschschenkel wird in phys. Kochsalzlösung gelegt, welche 1 : 100 Emetin enthält, nach 6 Stunden bewirkt Nervenreizung noch prompte Zuckung.

Versuch 16 wie 15, jedoch mit Cephaëlin. Auch hier bekommt man nach 6 Stunden noch Zuckungen, nur sind sie etwas träger als beim Kontrollschenkel.

Versuch 17. — Ein Froschschenkel, bei welchem der Nerv recht lang herauspräpariert ist, wird in ein Gefäss mit phys. Kochsalzlösung gelegt, der Nerv ragt in ein zweites Gefäss hinein, welches eine Emetinlösung von 1 : 100 enthält. Der Nerv wird von Zeit zu Zeit gereizt. Die Reaktion nimmt zwar ab, ist aber nach 6 Stunden noch vorhanden.

Versuch 18 wie 17, jedoch mit Cephaelin, ergiebt fast gleiche Resultate.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wirkung auf Muskeln und periphere motorische Nerven sowohl des Emetins als auch des Cephaëlins nicht *erheblich* sein dürfte. Ein nachträglicher Versuch mit Psychotrin hat überhaupt jegliche Wirkung vermissen lassen. Das indifferente Verhalten unserer Alkaloide gegenüber den motorischen Nerven und Muskeln ist insofern auffallend, als bei Applikation auf Schleimhäute, wie wir gleich sehen werden, eine irritierende Wirkung wohl vorhanden ist.

3. WIRKUNG DER IPECACUANHA-ALKALOIDE AUF DAS FROSCHHERZ.

Die Versuche sind teils am WILLIAMS'schen Durchströmungsapparat, teils am gefensterten Frosch ausgeführt. Näheres darüber befindet sich bei den S. 31 nachfolgenden beispielweis herausgegriffenen Versuchsprotokollen. Die Alkaloide wurden als salzsaure Salze verwendet und berechnet. Auf reine Alkaloide umgerechnet ist also die Wirkung noch stärker als in Nachstehenden angeben ist.

Ergebnisse : Die Versuche mit **Emetin** haben im wesentlichen nur die Angaben von PODWYSSOTZKI bestätigt, wie ich sie im historischen Teil p. 22 angegeben habe. Nur die Vaguslähmung konnte ich nicht bestätigen. Nach Hinzufügung von salzsaurem Emetin zu dem Blute (Konzentration 1 : 25000) des WILLIAMS'schen Apparates sinkt die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand; vorher steigt vorübergehend die durch die einzelnen Kontraktionen des Herzens geförderte Blutmenge, da das Pulsvolumen, ähnlich wie bei der Digitaliswirkung zunimmt. Auch Unregelmässigkeit in der Schlagfolge liess sich konstatieren.

Im Anschluss an die WILLIAMS'schen Versuche mit reinem salzsauren Emetin habe ich einige mit dem Extrakt der emetinreichen Rio Ipecacuanha gemacht. Das Extrakt wurde aus der pulverisierten Wurzel durch Alkohol mit Hilfe des SOXHLET'schen Apparates gewonnen, der Alkohol auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand mit Wasser ausgezogen und filtriert. 1 c.c. entsprach 0,1 gr. der gepulverten Droge und erwies sich noch als wirksam. Die Versuche haben weiter ergeben, dass auch hier die Frequenz der Kontraktionen abnimmt und zwar mehr als die Intensität derselben.

Das freigelegte Herz zeigt bei subkutaner Injektion von 0,02 gr. Emetin schnelle Abnahme der Frequenz sowie Irregularität der Kontraktionsfolge. Die Kontraktionen werden mehr peristaltisch, bisweilen folgen auf eine Ventrikelkontraktion mehrere Vorhofskontraktionen, bis schliesslich die Ventrikelkontraktionen ganz aufhören. Atropin hebt die Wirkung nicht auf.

Unter allen Umständen muss also das Emetin als ein Herzgift bezeichnet werden. Es scheint gleichzeitig die Muskulatur und die excitomotorischen Nerven des Herzens zu lähmen, und zwar beim ausgeschnittenen Herzen *noch bei 25000 facher Verdünnung.* Der Schwächung des Herzen kann ein Stadium vorhergehen, in welchem bei verlangsamter Schlagfolge die Herzarbeit nicht vermindert wird.

Was das **Cephaëlin** anlangt, so zeigen die *Durchströmungsversuche* am Herzen, dass, um eine Wirkung zu erzielen, die Dosis grösser sein muss

als beim Emetin. Wenn das Blut mit Alkaloid versetzt wurde, in einer Konzentration von 1 : 25000, blieb die Wirkung ganz aus; bei 1 : 10000 sank die Intensität der Kontraktionen, die Frequenz wurde nur wenig alteriert. Bei längerer Einwirkung werden die Kontraktionen immer oberflächlicher und wirkungsloser, so dass schliesslich das Pulsvolumen gleich Null wird, d. h. dass trotz nicht allzugeringer Frequenz kein Blut mehr hindurchgetrieben wird. Wird das vergiftete Blut durch reines ersetzt, so erholt sich das Herz nicht so leicht wie nach der Emetinwirkung.

Diesen Versuchen habe ich einige mit dem Extrakt der cephaëlinreicheren Carthagena-Ipecacuanha folgen lassen. Die Resultate sind jedoch nicht so ausgefallen, wie man wohl erwarten dürfte, jedenfalls tritt die spezifische Wirkung des Cephaëlins nicht deutlich zu Tage.

Am *freigelegten Herzen* zeigt das Cephaëlin ähnliche Wirkung wie das Emetin. Auch das Cephaëlin bewirkt unregelmässige Schlagfolge und setzt die Frequenz der Kontraktionen ganz bedeutend herab, doch setzt die Wirkung nicht so schnell ein und ist nicht so intensiv wie die des Emetins; durch Atropin wird auch sie nicht aufgehoben.

Das **Psychotrin** scheint *keine nennenswerte Wirkung aufs Herz* zu haben.

Protokolle einiger Herzdurchströmungsversuche am Williams'schen Apparate.

Versuch 19. Eine kräftiges Froschherz wird mit dem Williams'schen Durchströmungsapparat verbunden, welcher mit 30 c.c. phys. Kochsalzlösung + 20 c.c. Ochsenblut angefüllt ist. Darauf wird Folgendes beobachtet :

Zeit	Anzahl der Herzkontraktionen in 1 Minute	Quantität des hindurchgetriebenen Blutes in c.c.	BEMERKUNGEN
1 h. 5′	48	—	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
1 h. 6′	48	2,8	
1 h. 8′	48	3,0	
1 h. 10′	47	2,5	
1 h. 11′	—	—	Es werden 2 milligr. Emetin dem Blute zugesetzt Concentration 1 : 25,000.
1 h. 13′	50	3,0	
1 h. 15′	50	2,8	
1 h. 17′	38	2,2	
1 h. 20′	22	2,0	
1 h. 22′	20	2,0	
1 h. 24′	16	2,0	
1 h. 26′	14	1,8	
1 h. 27′	—	—	Das vergiftete Blut wird durch 50 c.c. unvergiftetes ersetzt.
1 h. 32′	8	1,8	
1 h. 35′	16	—	
1 h. 40′	19	3,5	
1 h. 42′	20	3,5	
1 h. 43′	25	—	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
1 h. 44′	—	—	Dem Blute werden 2 milligr. Emetin zugesetzt. Concentration des Giftes im Blute also wieder 1 : 25,000.
1 h. 47′	21	3,5	
1 h. 50′	17	2,2	
1 h. 53′	12	2,0	
1 h. 56′	7	1,8	
1 h. 57′	—	—	Neues Blut ohne Gift.
2 h.	12	2,0	
2 h. 2′	16	2,2	
2 h. 4′	20	2,5	
2 h. 10′	22	2,8	
2 h. 50′	21	2,6	
3 h. 5′	20	2,5	
3 h. 6′	—	—	Vergiftetes Blut 1 : 25,000.
3 h. 10′	20	2,8	
3 h. 15′	16	2,0	
3 h. 20′	10	1,8	
3 h. 25′	8	1,5	
3 h. 30′	5	1,0	
3 h. 31′	—	—	Reines Blutgemisch ohne Gift.
3 h. 35′	8	1.2	
3 h. 40′	10	1,5	
3 h. 45′	10	1,8	
3 h. 50′	12	2,0	
4 h. 5′	13	2,0	
4 h. 6′	—	—	Vergiftetes Blut 1 : 25,000.
4 h. 10′	10	2,0	
4 h. 15′	7	1,0	Die Kontraktionen sind unregelmässig.
4 h. 20′	7	0,8	
4 h. 25′	5	0,5	
4 h. 30′	2	0	Ganz oberflächliche Kontraktionen.
4 h. 32′	3	0	
4 h. 35′	2	0	
4 h. 36′	—	—	Neues Blutgemisch ohne Gift.
4 h. 40′	1	0	
4 h. 42′	3	0	
4 h. 45′	0	0	
4 h. 50′	0	0	

Versuch 20. Der Versuch wird in derselben Weise wie der erste, und zwar gleichfalls mit Emetin und verdünntem Ochsenblut ausgeführt.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
11 h. 5′	46	3,5	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
11 h. 10′	45	3,5	
11 h. 11′	—	—	Dem Blute werden 2 milligr. Emetin zugesetzt Conc. 1 : 25,000.
11 h. 15′	38	3,2	
11 h. 17′	30	2,8	
11 h. 19′	22	2,5	
11 h. 22′	16	2,2	
11 h. 24′	10	2,0	
11 h. 26′	8	1,8	
11 h. 27′	—	—	Das vergiftete Blut wird durch reines ersetzt.
11 h. 30′	12	2,5	
11 h. 35′	15	3,0	
11 h. 40′	16	3,0	
11 h. 45′	16	3,2	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
11 h. 46′	—	—	Vergiftetes Blut 1 : 25,000.
11 h. 50′	15	3,0	
11 h. 54′	14	2,5	Die Kontraktionen unregelmässig.
11 h. 57′	8	2,0	
12 h.	4	1,5	
12 h. 2′	—	—	Völliger Stillstand.
12 h. 3′	—	—	Frisches Blut ohne Gift.
12 h. 7′	8	—	
12 h. 10′	12	2,5	
12 h. 15′	16	2,0	
12 h. 16′	—	—	Vergiftetes Blut 1 : 25,000.
12 h. 20′	9	1,8	
12 h. 25′	4	1,2	Unregelmässige Kontraktionen.
12 h. 30′	1	0	
12 h. 32′	3	0	
12 h. 35′	0	0	
12 h. 38′	2	0	
12 h. 40′	0	0	
—	—	—	Frisches Blut.
12 h. 45′	0	0	
12 h. 50′	2	0	
12 h. 55′	0	0	

Versuch 21. Der Versuch wird wie die beiden vorhergehenden mit verdünnten Ochsenblut ausgeführt.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
10 h. 30′	45	2,5	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
10 h. 35′	46	2,8	
10 h. 40′	48	3,0	
10 h. 41′	—	—	Dem Blute werden 2 milligr. Cephaëlin zugesetzt. Conc. 1 : 25,000.
10 h. 44′	50	3,5	
10 h. 46′	49	5,5	
10 h. 50′	50	3,5	
10 h. 55′	50	3,5	
11 h.	49	3,5	
11 h. 5′	50	3,5	
—	—	—	Ein weiterer Zusatz von 1 milligr. Cephaëlin. Conc. 1 : 16,666.
11 h. 10′	50	3,8	
11 h. 15′	49	3,5	
11 h. 20′	48	3,5	
11 h. 30′	48	3,2	
11 h. 31′	—	—	Es wird noch 1 milligr. Cephaëlin zugesetzt. Conc. 1 : 12,500.
11 h. 35′	47	3,5	
11 h. 40′	46	3,2	
11 h. 45′	45	3,0	
11 h. 46′	—	—	Die Konzentration wird durch weiteren Zusatz von 1 milligr. auf 1 : 10,000 erhöht.
11 h. 50′	44	2,8	
11 h. 55′	42	2,2	Die Kontraktionen werden oberflächlich.
11 h. 57′	40	1,5	
12 h. 0′	38	0,5	
12 h. 2′	36	0	Die Kontraktionen sind kaum noch zu zählen.
12 h. 4′	35	0	
12 h. 5′	?	0	Fast Stillstand. Das vergiftete Blut wird durch frisch. ersetzt, das Herz erholts ich aber nicht.

Versuch 22. Anordnung wie bei 21.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
12 h. 50'	40	2,5	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
12 h. 55'	40	2,2	
12 h. 56'	—	—	Dem Blute werden 2 milligr. Cephaëlin zugesetzt. Conc. 1 : 25,000.
1 h. 0'	39	2,5	
1 h. 5'	38	2,5	
1 h. 6'	—	—	Es werden noch 3 milligr. zugesetzt. Conc. 1 : 10,000.
1 h. 10'	36	2,2	
1 h. 12'	35	2,0	
1 h. 14'	34	1,5	Die Kontraktionen werden oberflächlich.
1 h. 17'	33	1,0	
1 h. 20'	33	0	
1 h. 22'	30	0	Die Kontraktionen sind nur mit grosser Mühe zu zählen.
1 h. 25'	28	0	
1 h. 27'	28	0	
1 h. 28'	—	—	Das vergiftete Blut wird durch frisches ersetzt.
1 h. 30'	29	0	
1 h. 32'	28	0	
1 h. 33'	?	0	Die Kontraktionen sind nicht mehr zu zählen

Versuch 23. Anordnung wie beim vorigen, nur wird diesmal verd. Kaninchenblut benutzt.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
10 h. 30'	32	5,2	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
10 h. 35'	35	5,0	
10 h. 40'	36	5,0	
—	—	—	Dem Blute werden 5 mgr. Cephaëlin zugesetzt. Conc. 1 : 10,000.
10 h. 45'	35	4,0	
10 h. 47'	26	3,7	
10 h. 50'	16	3,5	
10 h. 53'	12	3,5	
10 h. 54'	—	—	Reines Blut.
10 h. 58'	17	5,0	
11 h. 0'	16	5,0	
11 h. 5'	20	4,5	
11 h. 10'	28	4,5	
11 h. 12'	32	5,0	
11 h. 13'	—	—	Vergiftetes Blut. Conc. 1 : 10,000.
11 h. 14'	32	5,2	
11 h. 16'	32	5,0	
11 h. 20'	16	3,5	
11 h. 22'	15	2,0	Kontraktionen oberflächlich.
11 h. 24'	13	0	
11 h. 26'	3	1,0	Ausser den 3 kräftigen Kontraktionen konnte man einige ganz oberflächliche wahrnehmen, aber nicht zählen.
11 h. 28'	?	—	
11 h. 30'	?	—	

Versuch 24. Es wird verdünntes *Kalbsblut* angewendet und Extrakt der Carthagena-Ipecacuanha, von welchem 1 c.c. 0,1 gr. der Droge entspricht.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
11 h. 15'	45	3,8	Der Apparat enthält 50 c.c Blut.
11 h. 20'	40	4,5	
11 h. 25'	36	4,5	
—	—	—	Dem Blute werden 2 c.c. Extrakt der Carthagena-Ipec. zugesetzt.
11 h. 30'	22	2,0	Nur Vorhofskontraktionen.
11 h. 32'	—	—	
11 h. 35'	—	—	Zusatz von 1 milligr. Atropin bleibt ohne Erfolg.
11 h. 40'	—	—	Neues Blut, anfangs ohne Erfolg, nach 10 Min. treten einzelne Kontraktionen auf, jedoch sehr unregelmässig in Bezug auf Folge und Intensität. Das Herz erholt sich in weiteren 10 Min. nicht weiter.
11 h. 52'	15	—	
11 h. 54'	10	1,0	

Versuch 25. Anordnung wie bei 24, jedoch mit verd. *Schweineblut.*

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
2 h. 45'	41	4,0	Der Apparat enthält 55 c.c. Blut.
2 h. 50'	43	4,2	
2 h. 55'	43	4,5	
—	—	—	Zusatz von 0,5 c.c. Extrakt der Carth.-Ipec.
3 h. 0'	41	4,8	
3 h. 5'	41	5,0	
3 h. 10'	28	4,2	
3 h. 12'	15	3,0	Unregelmässige Kontraktionen.
3 h. 14'	17	3,0	
3 h. 16'	18	3,5	
3 h. 20'	19	3,5	
3 h. 25'	18	3,5	
3 h. 26'	—	—	Frisches Blut.
3 h. 30'	17	3,8	
3 h. 35'	16	3,5	
—	—	—	Das Blut wird mit Luft geschüttelt.
3 h. 40'	36	3,0	
3 h. 45'	38	3,0	
3 h. 50'	38	3,0	
—	—	—	Zusatz von 5 c.c. Extrakt.
3 h. 55'	34	2,0	
3 h. 58'	17	2,0	Kontr. unregelmässig.
4 h. 0'	18	2,5	
4 h. 5'	11	2,0	
4 h. 10'	13	2,0	
4 h. 15'	12	2,0	Die Kontr. werden ganz oberflächlich.
4 h. 25'	?	—	

Versuch 26. Verd. *Schweineblut*, versetzt mit Extrakt der Rio-Ipecacuanha.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
11 h. 45'	45	3,6	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
11 h. 50'	46	4,0	
11 h. 55'	46	4,5	

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
—	—	—	Zusatz von 0,5 c.c. Extr. der Rio-Ipecac.
12 h. 0'	41	5 0	Unregelmässig.
12 h. 2'	47	5,5	
12 h. 4'	48	5,0	Die Kontr. werden wieder regelmässig.
12 h. 6'	48	5,0	
12 h. 8'	48	5,0	
12 h. 10'	48	5,0	
—	—	—	Weiterer Zusatz von 0,5 c.c. Extrakt.
12 h. 14'	40	4,8	Kontr. unregelmässig.
12 h. 16'	25	5,0	
12 h. 18'	24	4,8	
12 h. 21'	21	4,8	
12 h. 25'	20	4.6	
12 h. 30'	19	3,5	
12 h. 35'	17	3,0	
12 h. 40'	?	—	Kontr. ganz oberflächlich.

Versuch 27. Mit verdünntem *Hammelblut* und Psychotrin.

Zeit	Kontraktionen	Quantität	BEMERKUNGEN
12 h. 43'	20	4,0	Der Apparat enthält 50 c.c. Blut.
12 h. 50'	21	4,6	
12 h. 53'	21	4,5	
—	—	—	Dem Blute wird 1 milligr. Psychotrin zugesetzt Conc. 1 : 25,000.
12 h. 57'	20	5,0	
1 h. 0'	21	5,6	
1 h. 2'	22	5,6	
1 h. 8'	22	6.0	
—	—	—	Weiterer Zusatz von 1 milligr. Psychotrin Conc. 1 : 12,500.
1 h. 12'	21	5,5	
1 h. 14'	22	5,8	
1 h. 20'	21	6,5	
1 h. 25'	20	6,0	
3 h. 5'	23	4,8	
3 h. 15'	25	5,0	
3 h. 20'	25	5,0	Gar keine Giftwirkung.

Versuch 28. Mit Emetin am gefensterten Frosch. (Ein kräftiger Frosch wird aufgebunden und gefenstert.)

Zeit	Anzahl der Herzkontraktionen in 1/2 Minute	BEMERKUNGEN
11 h. 35'	28	
11 h. 40'	27	
—	—	0,02 gr. Emetin subkutan.
11 h. 42'	26	
11 h. 45'	26	
11 h. 48'	26	
11 h 50'	—	Energische Befreiungsversuche.
11 h. 51'	15	Unregelmässig.
11 h. 54'	12	
11 h. 55'	11	Die Kontr. werden allmählich peristaltisch.
12 h. 0'	7	
12 h. 5'	5	Auf jede Ventrikelkontr. folgen 2 bis 3 Vorhofskontr.

Zeit	Kontraktionen	BEMERKUNGEN
12 h. 10'	4	Befreiungsversuche.
12 h. 15'	4	Die Kontr. werden immer oberflächlicher.
12 h. 20'	1	
12 h. 22'	—	Nur Vorhofskontraktionen.
12 h. 33'		1 milligr. Atropin subkutan, ohne Erfolg.
12 h. 45'	0	Nur Vorhofskontraktionen. Dabei atmet das Tier aber noch ganz kräftig und bewegt sich, soweit die Fesseln es erlauben, kräftig.
1 h. 0'	0	Die Atmung stockt von Zeit zu Zeit.
1 h. 10'	0	Befreiungsversuche.
1 h. 15'	0	1 Tropfen Atropin (1 : 1000) wird aufs Herz appliziert.
1 h. 20'	0	Kein Erfolg. Der Frosch wird losgebunden, vermag seine Extremitäten gut anzuziehen und versucht sogar zu hupfen.
2 h. 30'	0	Seltene Vorhofskontraktionen. Die Extremitäten werden nicht mehr angezogen, doch reagiert das Tier noch sowohl auf mech. als auf elektr. Reize.

Versuch 29. Anordnung wie bei Versuch 28, nur wird Cephaëlin verwendet.

Zeit	Kontraktionen in 1/2 Min.	BEMERKUNGEN
10 h. 45'	20	
10 h. 50'	23	
—	—	0,02 gr. Cephaëlin subkutan.
10 h. 55'	23	
10 h. 58'	23	
11 h. 0'	23	
11 h. 2'	17	Herzschlag unregelmässig.
11 h. 3'	12	
11 h. 4'	12	
11 h. 5'	11	Die Kontr. werden peristaltisch.
11 h. 8'	10	
11 h. 10'	10	
11 h. 15'	7	
—	—	1 milligr. Atropin subkutan.
11 h. 20'	7	
11 h. 25'	6	
11 h. 30'	6	Atmung anhaltend gut; gar keine Brechbewegungen.
11 h. 40'	6	Das Tier wird losgebunden, zieht die Extremitäten an; das injizierte Hinterbein bleibt jedoch ausgestreckt.

4. Lokale Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf Schleimhäute und auf das subkutane Gewebe.

Wiederholte Einträufelungen von verschieden konzentrierten Lösungen der beiden Ipecacuanha-Alkaloide in den Konjunktivalsack haben selbst bei so geringer Konzentration, wie 1 : 500, bei meinen Versuchen regelmässig heftige Entzündung hervorgerufen, die sich bis auf die Nasenschleimhaut fortsetzte. *Das Cephaëlin scheint in dieser Beziehung intensiver zu wirken, als das Emetin.* Im subkutanen Gewebe dagegen habe ich bei den Sektionen an der Injektionsstelle niemals eine nennenswerte Entzündung wahrnehmen können.

Wir kommen also zu dem merkwürdigen Ergebnis, dass unsere Alkaloide bei lokaler Applikation für Nerven und Muskel nur schwach

wirksam und für das Unterhautzellgewebe sogar ganz indifferent sind, während *die Schleimhaut der Konjunktiva schon auf das Einträufeln von 0,2 %igen Lösungen mit heftiger Entzündung reagiert.* Wir werden sehen, dass die Magenschleimhaut sich ähnlich empfindlich zeigt. *Es handelt sich hier offenbar um specifische Schleimhautreizmittel d. h. um Phlegmerethistika.*

5. Die Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf das Allgemeinbefinden von Kaltblütern.

Die an Winterfröschen (Rana esculenta) angestellten Versuche ergeben im allgemeinen dieselben Resultate, wie sie Podwyssotzki für sein Emetin an Temporarien angegeben hat, und zeigen, dass *die Wirkung des Cephaëlins von der des Emetins in dieser Beziehung nur unbedeutend abweicht.* Sie besteht in einer sehr allmählich sich ausbildenden allgemeinen Paralyse, welcher keine Reizerscheinungen vorausgehen. Brechbewegungen sind allerdings abweichend von den Beobachtungen Podwyssotzki's in einigen Fällen konstatiert worden. Als absolut tötlich habe ich, da ich auf Salze berechnet habe statt auf freie Alkaloide, eine grössere Dosis, oft über 0,02 gr. pro Tier gefunden, und zwar ist sie für Emetin wie Cephaëlin nicht wesentlich verschieden. Im übrigen verweise ich auf die nachfolgenden Versuchsprotokolle.

Protokolle einiger Froschversuche.

Versuch 30. Frosch von 53,5 gr., nicht aufgebunden.

22. IV. 11 h. 30′ vorm. erhält 0,005 gr. *Emetin* subkutan (als salzsaures Salz).
1 h. 30′ nachm. vollkommen munter. Andauernd munter bis zum nächsten Tage.

23. IV. 10 h. 15′ vorm. 0,01 gr. *Emetin* subkutan.
11 h. 15′ » munter.
1 h. 30′ nachm. vollkommen munter bis zum nächsten Tage.

24. IV. 9 h. 45′ vorm. 0,015 gr. *Emetin* subkutan.
10 h. 15′ » etwas matt.
11 h. 30′ » munter bis zum nächsten Tage.

26. IV. 11 h. 30′ vorm. 0,02 gr. *Emetin* subkutan, wird gleich darauf sehr ruhig.
12 h. 50′ nachm. sehr matt.
1 h. 30′ » verträgt Rückenlage.
6 h. 10′ » äusserst matt, reagiert aber noch auf mechanische Reize.

27. IV. 9 h. 15′ vorm. reagiert auf mech. Reize fast garnicht und auf elektrische nur sehr schwach.
11 h. » das Herz wird freigelegt, steht wenigstens zur Zeit der Freilegung vollkommen still. Nach Applikation von 0,001 gr. Atropin treten wieder regelmässige Kontraktionen ein und dauern an. Bewegungen des Tieres treten nicht wieder ein.

29. IV. 11 h. » vorm. nur schwache und seltene Vorhofskontraktionen.

Sektionsbefund: Der Magen erscheint normal, die Darmschleimhaut besonders im mittleren Drittel gerötet. Im Abstrichpräparat der Darmschleimhaut ist keine auffallende Diapedese von roten oder weissen Blutkörperchen zu konstatieren. Im gehärteten Nierenschnittpräparat ist deutlicher Schwund vieler Epithelien der gewundenen Kanälchen mit Chromatolyse nachweisbar.

Versuch 31. Frosch von 48,0 gr.
25. IV. 11 h. 30' vorm. 0,015 gr. *Emetin* subkutan.
12 h. 30' nachm. matt.
1 h. 30' » verträgt Rückenlage.
4 h. 30' tot.
Die *Sektion* ergiebt keine Veränderungen im Verdauungskanal. Nieren nicht mikroskopiert.

Versuch 32. Frosch von 58,5 gr.
29. IV. 12 h. 15' nachm. 0,02 gr. *Emetin* subkutan.
1 h. 30' » munter.
3 h. 30' » macht Würgbewegungen.
4 h. 30' » munter bis zum nächsten Tage.
30. IV. 10 h. 30' vorm. 0,025 gr. *Emetin* subkutan.
11 h. 15' » sehr matt, lässt sich auf den Rücken legen.
12 h. 15' nachm. reagiert nicht auf mech. Reize.
2 h. » tot.
Sektionsbefund: Magenschleimhaut normal, Darmschleimhaut im oberen Abschnitt gerötet, im Abstrichpräparat ist Diapedese nachweisbar. Nieren nicht untersucht.

Versuch 33. Frosch von 59,5 gr.
30. IV. 4 h. 30' nachm. 0,025 gr. *Emetin* subkutan.
5 h. 30' » matt, befreit sich kaum aus der Rückenlage.
6 h. 30' » verträgt Rückenlage, reagiert auf mech. Reize nicht prompt.
1. V. 10 h. vorm. tot.
Sektionsbefund: Der ganze Verdauungstractus ist hyperämisch, das Abstrichpräparat zeigt deutlich Diapedese.

Versuch 34. Frosch von 45 gr.
1. V. 11 h. 5' vorm. 0,025 gr. *Emetin* subkutan.
11 h. 30' » matt, verträgt Rückenlage.
12 h. 10' nachm. sehr schwach, keine prompte Reaktion.
1 h. 15' » tot.
Sektionsbefund: Normale Beschaffenheit der Magen- und Darmschleimhaut.

Versuch 35. Frosch von 56 gr.
1. V. 3 h. 20' nachm. 0,025 gr. *Emetin* subkutan.
4 h. 5' » matt, verträgt Rückenlage.
5 h. 10' » Würgbewegungen.
6 h. 15' » tot.
Die *Sektion* ergiebt geringe Rötung der Darmschleimhaut.

Versuch 36. Frosch von 54 gr.

22\. IV. 11 h. 30' vorm. 0,005 gr. *Cephaëlin* subkutan.
1 h. 30' nachm. etwas matt.
5 h. 10' » reagiert prompt auf mech. Reize, andauernd munter bis zum nächsten Tage.

23\. IV. 10 h. 15' vorm. 0,01 gr. *Cephaëlin* subkutan.
11 h. 15' » matt.
1 h. nachm. sehr matt, verträgt Rückenlage, reagiert aber noch prompt.
4 h. 15' » befreit sich aus der Rückenlage.
6 h. 15' » munter.

24\. VII. 9 h. 45' vorm. 0,015 gr. *Cephaëlin* subkutan.
10 h. 15' » sehr matt, verträgt gut Rückenlage, reagiert nicht prompt.
11 h. 30' » keine Atembewegungen.
12 h. 30' nachm. tot.

Sektionsbefund: Die Schleimhäute des mittleren Drittels des Dünndarms sind schwach gerötet, die des Magens und Oesophagus sind unverändert.

Versuch 37. Frosch von 46,5 gr.

25\. IV. 11 h. 30' vorm. 0,015 gr. *Cephaëlin* subkutan.
12 h. 30' nachm. etwas matt.
1 h. 30' » andauernd munter bis zum nächsten Tage.

26\. IV. 11 h. 30' vorm. 0,02 gr. *Cephaëlin* subkutan.
12 h. 30' nachm. sehr matt, verträgt gut Rückenlage.
3 h. 10' » anscheinend tot, reagiert aber noch von Zeit zu Zeit auf elektr Reize.
6 h. 15' » sehr matt.

27\. IV. andauernd matt.

28\. IV. munter.

29\. IV. 12 h. 15' nachm. vollkommen frisch, erhält 0,02 gr. *Cephaëlin* subkutan.
12 h. 45' » lässt sich auf den Rücken legen.
1 h. 30' » sehr matt, reagiert nur selten.
3 h. 10' » reagiert nicht mehr, das Herz steht still.

Sektionsbefund: Magen frei, Schleimhäute im oberen Drittel des Darmes gerötet. An der Injektionsstelle, obwohl dreimal injiziert wurde, keine Entzündung wahrnehmbar. Das gefärbte Dauerpräparat der Niere zeigt in vielen Kanälchen ein Exsudat (Cylinder). Im Leberpräparat sind die Kerne verdächtig.

Versuch 38. Frosch von 80,5 gr.

29\. IV. 4 h. nachm. 0,025 gr. *Cephaëlin* subkutan.
5 h. » sehr schwach.
6 h. » tot.

Sektionsbefund: Keine Veränderungen.

Versuch 39. Frosch von 56,5 gr.

30\. IV. 10 h. 40' vorm. 0,025 gr. *Cephaëlin* subkutan.
2 h. nachm. matt.
4 h. » verträgt Rückenlage.

6 h. nachm. andauernd matt.
1. V. 11 h. vorm. sehr matt.
6 h. nachm. anscheinend tot. reagiert noch bisweilen auf stärkeren Reiz.
2.—4. V. andauernd sehr matt, wird getötet.

Sektionsbefund : Ganz geringe Rötung der Darmschleimhaut. Im Abstrichpräparat ist eine Diapedese von Blutkörperchen nicht deutlich nachweisbar.

Versuch 40. Frosch von 64 gr.
1. V. 11 h. vorm. 0,025 gr. *Cephaëlin* subkutan.
1 h. nachm. verträgt Rückenlage.
6 h. » sehr matt, reagiert aber prompt.
2. V. 11 h. » tot.

Sektionsbefund : Minimale Rötung der Darmschleimhaut im oberen Drittel.

Versuch 41. Frosch von 59 gr.
2. V. 11 h. 45′ vorm. 0,03 gr. *Cephaëlin* subkutan.
1 h. nachm. sehr schwach.
2 h. 15′ » tot.

Sektionsbefund normal.

6. Die Allgemeinwirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf Warmblüter.

Die an Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden mit Riedel'schen und Merck'schen Präparaten angestellten Versuche haben in Bezug auf die Emetinwirking im wesentlichen dasselbe Ergebnis, wie es Podwyssotzki und seine Vorgänger angegeben haben. Es erscheint mir daher überflüssig die Wirkungserscheinungen noch einmal zu rekapitulieren, ich verweise vielmehr auf den meiner Arbeit vorangehenden historischen Teil und auf die nachfolgenden Protokolle. Neu, oder wenigstens weniger bekannt, dürfte dagegen *der Vergleich der Wirkung des Cephaëlins mit der des Emetins* sein. Die Versuche haben ergeben, dass *die Wirkung beider Alkaloide im allgemeinen dieselbe ist.* In beiden Fällen gehen die Tiere an Herzparalyse zu Grunde. Die letale Dosis habe ich für Emetin auf 0,057 gr., für Cephaëlin auf 0,032 gr. des salzsauren Salzes pro kgr. des Versuchstieres berechnet. Beide Alkaloide bewirken fast gleiche Veränderungen der Organe, nur sind die durch Cephaëlin hervorgerufenen intensiver. *Lungen*affektionen habe ich *bei Emetinvergiftung nicht* beobachtet, dagegen konnten *bei Tieren, die durch Cephaëlin vergiftet wurden, in zwei Fällen Blutextravasate in der Lunge* nachgewiesen werden. Auch die Nieren werden vom Cephaëlin mehr angegriffen als vom Emetin, während *die Entzündung des Digestionstraktus nicht nennenswerthe Unterschiede* zeigte. Im Harn konnte keins der beiden Alkaloide mit Bestimmtheit als solches nachgewiesen werden.

Am interessantesten ist der Vergleich der emetischen Wirkung der

beiden Alkaloide. Das Cephaëlin wirkt in dieser Beziehung, wie bereits PAUL und COWNLEY, gestützt auf WILD's Versuche, angegeben haben, bedeutend stärker als das Emetin; selbst der Unterschied der Extrakte der emetinreicheren Rio-Ipecacuanha und der cephaëlinreicheren Carthagena-Ipecacuanha ist so eklatant dass es opportun erscheinen dürfte, um Emesis zu erzielen, ausschliesslich die — leider durch die neue Ausgabe des Arzneibuches verpönte — Carthagena-Ipecacuanha als Pulver anzuwenden, während bei der Verwendung als *innerliches* Expectorans nur gegen das Infus, aber nicht gegen die Tinctur und das Fluidextrakt der Rio-Ipecacuanha Einspruch erhoben zu werden braucht. *Prof.* KOBERT *empfiehlt bei Hustenkranken Gurgelversuche mit der verdünnten Tinctur der Carthagenawurzel zu machen.*

Einige wenige Versuche mit Psychotrin haben erwiesen, dass diesem Alkaloid *keine emetische Wirkung* zukommt. Ein kleiner Hund (3,5 kgr.) hat mehrere Tage hintereinander Dosen von 1 bis 5 centigr. per os erhalten, ohne irgend welches Unbehagen zu äussern, auch subkutane Applikationen von 1 centigr. waren ohne Erfolg. Die letale Dosis für Meerschweinchen von ca. 500 gr. Gewicht liegt zwischen 0,01 und 0,015 gr. Der Sektionsbefund ist negativ.

Protokolle einiger Versuche an Wärmblütern.

Versuch 42. Kaninchen von 1800 gr.

8. V. 4 h. nachm. 0,04 gr. *Emetin* subkutan. Im Verhalten keine Aenderung.

9. V. 11 h. 15' vorm. 0,05 gr. *Emetin* subkutan. Verhalten den ganzen Tag über ohne Besonderheiten.

10. V. 8 h. morg. tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund : Im *Magen* ist nur der *Pylorus* verändert, der übrige Teil der Schleimhaut ohne jede Spur von Reizung, nicht gerötet; der Pylorus dagegen in erheblichem Grade und ziemlich ausgedehnt gerötet und geschwollen, die Submukosa verdickt und ödematös. In dem unserem *Duodenum* entsprechenden Teil des Darmes einzelne stecknadelkopfgrosse Rötungen der Schleimhaut; etwa 30 cm. weiter unten, am *ersten Plaque*, wiederum erhebliche Rötungen der Umgebung und Schwellung des Plaques. Am *zweiten Plaque* ist die Rötung auch noch wahrnehmbar, jedoch geringer als am ersten, auch die Schwellung ist geringer. Ein gleiches Bild zeigen die *unteren Plaques* und deren Umgebung. An der *Milz* ist nichts Besonderes wahrzunehmen. Der *Dickdarm* ist nicht gerötet, der Inhalt fest wie bei einem ganz normalen Tier. Der Blinddarm bietet auch nichts Abnormes, enthält eine reichliche Menge Grünfutter. Der *Wurmfortsatz* ist völlig normal. Die *Lungen* sind nicht entzündet.

Versuch 43. Kaninchen von 1145 gr.

10. V. 10 h. vorm. 0,05 gr. *Emetin* subkutan. Verhalten völlig normal.

11. V. morgens. tot in halb sitzender Lage.

Sektionsbefund : Die *Bauchdecken* sind stark vorgetrieben, der *Magen* übermässig mit

normalem Inhalt angefüllt, die *Pylorus*-gegend diffus gerötet, an zwei Stellen erheblich intensiver. Im *Dünndarm* eine mässige Quantität auffallend wässrigen Inhalts. Etwa 25 cm. vom Pylorus entfernt befindet sich eine Rötung der gesamten Schleimhaut in einer Ausdehnung von ca. 15 cm. Die *übrige Darmschleimhaut* zeigt nichts Auffallendes. Auch die *Plaques* sind normal. Die *Harnblase* ist mässig angefüllt, im Harn ist Emetin nicht mit Sicherheit nachzuweisen. An der *Injektionsstelle* ist keine Rötung wahrzunehmen. Im mikroskopischen Dauerpräparat zeigen *sämtlichen Abdominalorgane* normales Verhalten.

Versuch 44. Kaninchen von 2200 gr.

9. V. 11 h. 15' vorm. 0,05 *Cephaëlin* subkutan. Verhalten normal, Appetit gut; bringt am 12. V. fünf Junge zur Welt.

13. V. morgens tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund : Der *Magen* ist von ganz normaler Beschaffenheit. Im mittleren Drittel des *Dünndarms* findet sich eine Menge blutigen Inhalts (fast reines Blut). Die Schleimhäute sind bis auf wenige tiefrote Punkte gleichmässig blutig verfärbt; die *Plaques* erscheinen etwas mehr imbibiert; der übrige Darm zeigt nichts Abnormes. Die linke *Niere* ist normal, in der rechten eine kleine subkapsuläre Blutung. Eine kleine Blutung befindet sich auch am unteren Rande der linken *Lunge*. Im *Harn* Cephaëlin nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Versuch 45. Kaninchen von 1150 gr.

13. V. 4 h. nachm. 0 05 gr. *Cephaëlin* subkutan. Verhalten unverändert.

17. V. morgens tot, mit angezogenen Extremitäten auf der Seite liegend.

Die *Sektion* ergiebt bis auf zwei linsengrosse schwarze Hämorrhagieen in der *Pylorusgegend* der *Magenschleimhaut* normale Verhältnisse. Im *Harn* reichlich Eiweiss und Cylinder. Im gefärbten Trockenpräparat der *Nieren* sieht man, sowohl auf dem Längs- als Querschnitt der *Harnkanälchen*, die Lumina ausgefüllt mit Cylindern aus homogener Masse, in welchen an einzelnen Stellen Kerne und ganze Epithelzellen eingebacken sind. Sammelröhren Henlesche Schleifen und das Labyrinth machen in dieser Beziehung keinen Unterschied. Ausserdem zeigen an vielen Stellen, auch wo Cylinder vorhanden sind, die Kerne der Epithelzellen eine krankhafte Veränderung, und zwar handelt es sich um Verkleinerung, unregelmässige Gestaltung und dunklere Färbung derselben; oft sieht man sie nur noch als kleine schwärzliche Bröckelchen. Die *Glomeruli* sind da, wo sie einen deutlichen Kapselraum erkennen lassen, meist normal, an manchen Stellen hat Blutaustritt in die Harnkanälchen stattgefunden, diese Blutkörperchen sind in ihrer Gestalt erhalten. In der *Leber* zeigen viele Läppchen, neben ganz normalen, hochgradige Nekrose bis zum völligen Detritus der Leberzellen und ihrer Kerne. In der *Lunge* an einzelnen Stellen Blutaustritt. Die übrigen Organe sind normal.

Versuch 46. Igel von 850 gr.

15. VII. 5 h. 20' nachm. 0,02 gr. *Emetin* subkutan. Befindet sich wohl.

16. VII. 5 h. » nochmals 0,02 gr. subkutan. Wird am folgenden Tage sehr ruhig, nimmt keine Nahrung auf.

17. VII. 5 h. » tot in sitzender Haltung.

Sektionsbefund : Die ganze *Magenschleimhaut*, besonders im *Pylorusteil* stark gerötet, noch mehr der *Dünndarm*, jedoch nur in den oberen Partien, daselbst ist auch der Darminhalt blutig gefärbt. Der *Dickdarm* ist normal. Die *Nieren* zeigen nichts Abnormes.

Milz normal, *Lunge* frei. Im gefärbten Trockenpräparat erscheint der *Magen* wenig hyperämisch, der *Dünndarm* reichlich. In der *Niere* sind die Glomeruli und die Kapseln normal. Das *Blut* in den Blutgefässen der Niere ist normal, aber in einzelnen *Harnkanälchen,* und zwar Henle'schen Schleifen und gewundenen Kanälchen, befindet sich blutiger Inhalt, Tröpfchen fehlen. Cylinder sind namentlich auf den Querschnitten grösserer Kanälchen und Sammelröhren wahrnehmbar, sie sind homogen und schliessen keine epithelialen Gebilde ein. In den *anderen Organen* sind keine Veränderungen nachweisbar.

Versuch 47. Igel von 1000 gr.
15. VII. 5 h. 20' nachm. 0,02 gr. *Cephaëlin* subkutan. Nach 24 Stunden Wohlbefinden.
16. VII. 5 h. » nochmals 0,02 gr. *Cephaëlin* subkut. Nächsten Morgen sehr matt.
17. VII. 5 h. » tot in liegender Haltung.

Sektionsbefund : Magenschleimhaut in ganzer Ausdehnung stark gerötet, desgleichen der ganze *Dünndarm,* nach dem *Dickdarm* zu abnehmend. Auch im Inhalt des Dünndarms Blut. *Nieren* etwas hyperämisch. Die *anderen Organe* sind normal. Mikroskopisch, im gefärbten Trockenpräparat, erscheinen die *Kapseln der Glomeruli* sämtlich frei, auch die *Glomeruli* selbst zeigen keine Veränderung. In den gewundenen *Kanälchen* sieht man an vielen Stellen im Protoplasma runde, braune Gebilde, welche den Eindruck von erstarrten Tröpfchen von aufgelöstem Blutfarbstoff machen (Tröpfchen). In den *Gefässen* sind die Blutkörperchen alle erhalten und erscheinen normal. Eigentliche Cylinder sind nirgends vorhanden. Demselben Befund hat man in verschiedenen Schnitten unabhängig von der Färbungsmethode. Im *Magenpräparat* Hyperämie der Schleimhaut. *Darm* auf Schnitten hyperämisch, Zotten strotzend gefüllt. *Leber* normal.

Versuch 48. Hund A von 4 kgr. bekommt 0,005 gr. Emetin in Substanz unter gehacktes Fleisch gemischt innerlich. Nach 4 Stunden einmaliges Erbrechen.

Hund B von 5 kgr. bekommt 0,005 gr. Cephaëlin unter gleichen Bedingungen wie A. Nach 2 Stunden Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt.

Nach 4 Tagen bekommt umgekehrt Hund A 0,005 gr. Cephaëlin, darauf nach 2 Stunden Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt. Hund B bekommt 0,005 gr. Emetin, darauf Schnupfen, aber kein Erbrechen.

Versuch 49. Hund A von 7,5 kgr. erhält 0,005 gr. Emetin subkutan ohne Erfolg.

Hund B von 7 kgr. erhält 0,005 gr. Cephaëlin subkutan. Nach 2 Stunden wiederholtes Würgen und Schlucken.

Hund A erhält am folgenden Tage 0,01 gr. subkutan. Nach 1 1/2 Stunden einmaliges Erbrechen.

Hund B erhält in gleicher Weise 0,01 gr. Cephaëlin. Nach 20 Minuten Erbrechen, welches sich mehrmals wiederholt.

Versuch 50. Hund A von 4 kgr. erhält *Rio-Extrakt* entsprechend 0,5 gr. der Droge per os ohne Erfolg. Nach 2 Tagen entsprechend 1 gr. gleichfalls ohne Erfolg.

Hund B von 5 kgr. erhält *Carthagena-Extrakt* entsprechend 0,5 gr. der Droge ohne Erfolg. Nach 2 Tagen entsprechend 1 gr. der Droge, darauf heftiges Erbrechen.

7. Schlussergebnis.

Die toxikologischen Erscheinungen, welche durch das Emetin der früheren Autoren hervorgerufen werden, sind bekannt; meine Versuche haben ergeben, dass die Wirkung des Cephaëlins sich in qualitativer Hinsicht von der des Emetins im engeren Sinne fast in keinem Punkte unterscheidet. Beide Alkaloide wirken reizend auf die Schleimhäute, daher ist es erklärlich, dass in den Apotheken die mit dem Pulverisieren der Ipecacuanhawurzel beschäftigten Personen in vielen Fällen von Konjunktivitis, Schnupfen, Husten, etc. befallen wurden. Eine Reizwirkung auf das subkutane Gewebe, wie sie von verschiedenen Autoren in Bezug auf das Emetin angegeben wird, habe ich bei meinen Versuchen vermisst; es war in keinem Falle an der Injektionsstelle eine Entzündung wahrzunehmen, auch haben die Tiere nie unmittelbar nach der subkut. Applikation auffallendes Unbehagen gezeigt. Dies Ergebnis ist sehr bemerkenswert, denn es lehrt uns, dass Substanzen, welche für Schleimhäute sehr starke Reizmittel sind, deshalb noch nicht ohne weiteres auch als starke Reizmittel des Unterhautzellgewebes angesehen werden dürfen. Unsere zwei Mittel sind demnach also *mit einer spezifisch die Schleimhäute irritierenden Kraft begabt.*

Beide Alkaloide sind Herzgifte. Die vergifteten Tiere gehen an Herzlähmung zu Grunde; doch haben die Versuche am isolierten Froschherzen ergeben, dass sich die beiden Alkaloide in Bezug auf die Herzwirkung sowohl hinsichtlich der Intensität als auch der Qualität von einander unterscheiden. Das Emetin schädigt das Herz schon in einer viel kleineren Dosis als das Cephaëlin und beeinträchtigt mehr die Schlagfolge, durch das Cephaëlin dagegen wird die Frequenz der Herzkontraktionen nicht so bedeutend herabgesetzt, doch werden sie flacher, und infolge dessen sinkt der Blutdruck.

Die charakteristischen Darmerscheinungen, Entzündung und Ekchymosierung der Schleimhäute, werden durch beide Alkaloide ohne merklichen Unterschied hervorgerufen; die deletäre Wirkung auf die Nieren scheint aber dem Cephaëlin mehr eigentümlich zu sein. Auf welchem Wege die Alkaloide ausgeschieden werden, habe ich *chemisch* ebensowenig mit absoluter Sicherheit nachweisen können wie meine Vorgänger; auf *mikroskopischem* Wege ist dagegen der *Durchgang durch die Niere höchst wahrscheinlich gemacht.* Allerdings geht wohl nur ein Teil der Alkaloide durch diese Pforte aus dem Körper weg.

Eine viel umstrittene Frage ist auch die nach der Wirkung der Ipecacuanha auf die *Lunge.* Nach der Vergiftung durch Cephaëlin habe ich

zwar in einzelnen Fällen ganz unbedeutende Blutextravasate beobachtet, *nach der Emetinvergiftung aber fand ich die Lunge stets frei von pathologischen Erscheinungen,* entgegen den Angaben von PODWYSSOTZKI, der unter den Lungenaffektionen als Folge der Emetinvergiftung « hochgradiges Oedem und rote Hepatisation » hervorhebt. Sollte dieses wirklich eine spezifische Wirkung des Emetins sein, dann bliebe es mir unverständlich, wie man die Ipecacuanha in Frankreich mit Erfolg bei Pneumonie anwenden kann, wo sie die Lunge von der übermässigen Blutzufuhr entlasten (décongestionner) soll. Offenbar handelt es sich hierbei doch um eine die Lunge blutarm machende Hyperämie der Abdominalorgane.

Der interessanteste und wichtigste Unterschied zwischen den beiden Alkaloiden der Ipecacuanhawurzel bezieht sich auf ihre emetische Wirkung. Erbrechen rufen beide hervor, mag man sie per os oder subkutan applizieren, aber das *Cephaëlin macht, worauf bereits* WILD *hingewiesen hat, dem Emetin den Rang als Emeticum ganz entschieden streitig.* Als Emeticum verdient demnach das Cephaëlin den ersten Platz, während das Emetin *seinen Namen mit Unrecht führt.* Es ist jedoch als *innerliches Expektorans* vielleicht vorzuziehen. Hieraus folgt, dass man auch zwischen den beiden in Betracht kommenden Ipecacuanhawurzeln therapeutisch einen Unterschied machen muss. Das Arzneibuch für das Deutsche Reich schreibt in seiner IV. Ausgabe für die Grösse der Stärkekörner der offizinellen Radix Ipecacuanhae ein Mass vor, welches 0,012 mm. nicht übersteigen darf; da nun die Stärkekörner der Carthagena-Ipecacuanha grösser sind, so wird diese Wurzel dadurch ausgeschlossen, obwohl sie, selbst abgesehen vom Cephaëlingehalt, eine Berechtigung zur Existenz in der Apotheke neben der Rio-Ipecacuanha hätte. Es ist von verschiedenen Seiten gegen die Ausschliessung dieser Wurzel protestiert worden, da man nachgewiesen hat, dass die Carthagena-Ipecacuanha in den besseren Sorten nicht nur einen höheren Gehalt an Gesamtalkaloiden aufweist, sondern dass sie selbst in Bezug auf den Emetingehalt der Rio-Ipecacuanha nicht nachsteht(1). Um den Emetingehalt allein darf es sich aber meiner Meinung nach bei der Wertbestimmung dieser Droge nicht handeln. Die Droge enthält zwei so wichtige Alkaloide, dass sie beide Berücksichtigung finden müssten, und da ja das eine mehr in der einen Sorte, das zweite mehr in der anderen vorhanden ist, müsste die eine Wurzel eben-

(1) Cf. American Journal of Pharmacy, vol. 73, Nr 11 (Nov. 1901); Handelsber. von Gehe & Co, Dresden, N. April 1901; Pharm. Post, 1901, Nr 16; Pharm. Ztg 1901, Nr 9; Apoth. Ztg 1901, Nr 34.

sogut wie die andere in den Apotheken vorrätig sein. Nach PAUL und COWNLEY enthält die Rio-Ipecacuanha 1,45 % Emetin und 0.52 % Cephaëlin, in Prozenten des Gehaltes an Gesamtalkaloiden 72,14 % Emetin und 25,87 % Cephaëlin; die Carthagena-Ipecacuanha dagegen enthält nach denselben Autoren 0,89 % Emetin und 1,25 % Cephaëlin, das macht in Prozenten des Gehaltes an Gesamtalkaloiden 40,5 % Emetin und 56,8 % Cephaëlin. Hieraus muss einleuchten, dass die Carthagena-Ipecacuanha, welche noch dazu billiger ist, entsprechend ihrem mehr als doppelt so grossen Cephaëlingehalt als Emeticum vorzuziehen ist, während die Rio-Ipecacuanha wegen ihres fast doppelt so grossen Emetingehaltes sich *innerlich besser als Expektorans* verwenden lässt. Falls man aber nur gurgelt — und das allein ist bei Kranken mit geschwächtem Herzen verstattet — *ist ein Auszug der Carthagenawurzel ein viel wirksameres Expektorans als eins aus der Riowurzel. Prof.* KOBERT *verlangt daher energisch die Aufnahme dieser Droge in den Arzneischatz.*

Auch an dieser Stelle sei es mir gestattet darauf nochmals hinzuweizen, dass dem in der Praxis üblichen altehrwürdigen Infusum Radicis Ipecacuanhae wohl die Tinktur oder das alkoholische Fluidextrakt der Droge vorzuziegen ist, da diese Verordnungsform billiger ist, und da dabei die schädigende Wirkung der Hitze(1) wegfällt. Die alkoholischen Auszüge haben sich bei unsern Versuchen vorzüglich bewährt.

Für die Wertbestimmung der beiden Drogen in der Apotheke ist eine Bestimmung der Gesammtalkaloide nicht hinreichend; es müsste vielmehr *Cephaëlin* oder *Emetin* einzeln bestimmt werden. Von der Einzelbestimmung des *Psychotrins* bei der Wertbestimmung der beiden Wurzeln dürfte allerdings wohl Abstand genommen werden können, da dieses Alkaloid in beiden Sorten nur in geringer Menge vorkommt und weder emetische noch nauseose Wirkung hat.

Ich habe bei meinen Untersuchungen die *Ipecacuanhasäure* nicht mit berücksichtigt, da über diese mein Kommilitone KIMURA demnächst eingehend berichten wird.

IV. Litteratur.

ANDERSON : *Ueber die Anpflanzung von Cephaëlis-Ipecacuanha.* Pharm. Journ. and Transact. [3. Ser.] I, 5. V, 170.

ARNDT, E. M. : *Ueber Brechwurzel und Emetin.* Apoth.-Ztg., V. (1890), 780.

ATTFIELD : *Ipecacuanha und Psychotria emetica.* Journ. de chimie méd. [5. Ser.] X, p. 118, Mars 1870.

(1) J. VARGES : *Beiträge zur Bereitung von Abkochungen und Aufgüssung in d. Apoth.* Apoth. Ztg. 1902, nr 15.

AUBLET : Plantes de la Guyane, I (1775), 157.

BARNES : Pharm. Journ., XV (1884), 515.

BAZIN : Leçons sur les affect. cut. artif. Paris, 1862, p. 106.

BEAUVISAGE : *L'inuline dans les Jonidium.* Bulletin de la société bot. de Lyon, 1889, 16 p., 1 pl.

BECKURTS, H. : *Emetingehalt d. Ipecacuanha.* Apoth.-Ztg., 1894, 750; Pharm.-Ztg., 1894, 676; Pharm. Centralh., 1894, 566.

BERNABEI, C. : *L'ipecaquana nell'intossicazioni bacteriche dell'apparato digerente.* Bullet. della Soc. Lancis. degli Osped. di Roma Anno XII, p. 195, cf. Virchow-Hirsch Jahresbt., 1893, I, p. 420.

BINZ, C. : Vorlesungen über Pharmakol., II. Aufl., Berlin, 1891, p. 632.

BIRD, T. C. J. : *Ueber die Bestimmung des Emetins mit Mayerschem Reagens.* L'Union pharm., 1892, Nr 10.

— *Darstellung von emetinfreier Ipecacuanha.* Chemist and Drugg, 1893, 300.

BLUNT : *Ueber alkalimetrische Bestimmung des Emetins.* Pharm. Journ. and Transact., 1890, 809, cf. auch Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharmacie und Toxicol., XXV, Jg. 1890, p. 442.

BRETTNER (Schwerin) : *Ipecacuanha-Idiosynkrasie.* Berl. klin. Wochenschr., XIX, 11, 1882, cf. auch Schmidt's Jahrb., Bd. 195, 16, 1882.

BROTERO, F. A. : *Description of Callicocca Ipec.* Transactions of the Linnean Society, VI, London 1802, 137, Plate XI.

BRÜHL, W. J. : Lehrbuch der Chemie. Braunschweig, 1901, Bd. VIII, p. 540.

BRUNTON, T. L. : Handbuch der allgemeinen Pharm. u. Therap. aus dem Engl. übers. von Zechmeister. Leipzig, 1893, p. 59, 269, 279, 384, 417, 450, 471, 494.

CAESAR & LORETZ : Halle a/S., Handelsbericht, 1892, 1894, 1901, cf. auch Jahresber über die Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmacie und Toxicol., Jg. XVII, p. 178; Jg. XXIX, p. 188; Apotheker-Ztg., 1901, Nr 74, p. 652.

CARRIGER : *The use of ipecacuanha in labor.* New-York med. Journ., 1879, p. 691.

CAVENDONI : *Alkaloidgehalt d. Ipecacuanha.* Jahresber. über d. Fortschr. der Pharmacogn. Pharmac. u. Toxicol., Jg. XXIII, p. 6.

CHARBONIER : *Ueber eine falsche Ipec.* (Jonidium Ipec.). Jahresber. über d. Fortschr. der Pharmacogn. Pharmac. u. Toxicol., Jg. XVIII-XIX, p. 320.

CHOUPPE, H. : *Recherches thérapeutiques et physiologiques sur l'ipécacuanha.* Paris, Delahaye, 1874.

CLOËTTA : Lehrb. der Arzneimittellehre. VI. Aufl., Freiburg i. B., 1889, p. 234.

CRIPPS, R. A. u. WHITBY, A. : *Untersuchungen der Ipecacuanhawurzel.* Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmacie u. Tox. Jg. XXIV, p. 119; Jg. XXVI, p. 160; Jg. XXVII, p. 178. The pharmaceutical Journ. and Transactions, 1891, Nr 1105, 130; Yearbook of Pharm., London, 1891, 385.

DELIEUX : *Ueber topische u. dynam. Wirkung der Ipec.* Gaz. de Paris, 1852, Nr 6.

DOHME A. : *Alkaloidgehalt der Ipec.* Amer. Pharm. Rundsch., 1894, 227.

DRAGENDORFF, G. : *Die qualitat. u. quantit. Analyse von Pflanzen u. Pflanzenteilen.* Göttingen, 1882, p. 46, cf. auch Schmidts Jahrb., 1840, p. 32.

— *Die gerichtl.-chem. Ermittelung von Giften.* Göttingen, 1895. p. 200.

DRAPER : *Ipecacuanha in uterine inertia.* Edinb. med. Journ., 1892, Sept., p. 280, cf. auch Nouv. remèdes, 1891, p. 98; 1892, p. 562.

DYCKWORTH, DYCE : *Observations upon the action of Ipec. and its alkaloid Emetia.* St. Barthol. Hosp. Reports, V, p. 217, cf. auch Virchow-Hirsch Jahresber., 1869, I, 364; *Ueber phys. u. therap. Wirk.*, cf. St. Barthol. Hosp. Rep., VII, p. 91; Schmidts Jahrb., 162, p. 117 (1874).

ELOY : Dictionnaire historique de la médecine. Mons, 1787, p. 482.

EWART, J. : *The treatement of simple and sloughing dysentery by large doses of ipec.* Lancet, 1884, I, p. 797, ff.

FARQUHARSON, R. : A Guide to Therapeutics, III. Aufl., London, 1883, p. 248 (IV. amerikanische Aufl., Philadelphia, 1889).

FISCHER, B. u. HARTWICH, C. : Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich. IV. Ausgabe, Berlin, 19 1, p. 231.

FLÜCKIGER, F. A. : Pharmakognosie des Pflanzenreichs. III. Aufl. Berlin, 1891, p. 421.

— *Wertbestimmung der Ipec.* Pharm. Ztg. 31, 30; Zeitschr. f. analyt. Chem., XXVIII. Jg., p. 258.

FOULKROD : *Ueber die Wirkung des Emet. u. d. Ipec. auf Kaninchen u. Frösche.* Philad. Med. Times, vol. 8, Nr 281, p. 553, cf. auch Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmac. u. Tox., XIII. Jg., 1878, p. 622.

FRÄNKEL, B. : *Ueber den Zusammenhang von Asthma nervosum und Krankheiten der Nase.* Berl. klin. Wochenschrift, XVIII, 16, 17, 1882.

FRERICHS, G. : *Die Prüfungsvorschrift des Arzneibuches für Ipecacuanha ist ungenau.* Pharm. Ztg., 28 Sept. 1901, Nr 78.

FROMME : *Gehaltsbestimmung d. Ipec.* Caeser & Loretz Handelsbericht, Sept. 1899. Pharmacogn. Pharmac. und Tox., Jg. XXXIV, p. 147.

GEHE & COMP : Dresden-N. Handelsber., April, 1901, p. 40.

GEYGER : *Emetingehalt verschiedener Ipec.-präparate.* Pharm. Ztg., 34, p. 551 (1889) cf. auch Jahresber. über den Fortschr. d. Pharmacogn. Pharm. u. Tox., Jg. XXIV, p. 119.

GILG, E. : Das Arzneibuch für das Deutsche Reich. IV. Ausg. vom Standpunkte des Pharmacognosten, cf. Berichte d. Deutsch. Pharmac. Gesellsch., IX. Jg., 1901, Nr 4, p. 186.

GLÉNARD : *Recherches sur l'alcaloide de l'ipéc.* Ann. de Chim. et de Phys. (5), VIII, 233.

GOMEZ, A. B. : *Memoria sobre Ipecacuanha fusca do Brasil.* Lisboa, 1801.

GORDIN : *Prüfung von Radix-Ipecacuanha.* Pharm. Ztg., XLVI. Jg., Nr 45, p. 451 (5. Juni 1901).

GOTTSTEIN : *Ueber die Wirk. d. Emet. auf die Respirationsorgane.* Breslauer ärztliche Zeitschr., 1881, Nr 15.

GRANDVAL u. LAJOUX : *Zur Bestimmung d. Emetin.* Journ. d. Pharm. et de Chim., 1893, 28 p., 99 ff.

GRASSET u. AMBLARD : *Wirkung der Ipec. bei Kaltblütern.* Jahresber. für die ges. Medezin, 1881, p. 446.

GREENISH : *Prüfung von 32 Proben von Ipecacuanhapulver.* Pharm. Journ., 17. Aug. 1895, p. 137; Pharm. Ztg., 1895, Nr 87, p. 706.

GUARESCHI : Einleitung in das Studium der Alkaloide, 1896, p. 527.

GUIBOURT : Histoire abrégée des drogues simples, II. Edit., T. I, p. 208; Histoire naturelle de drogues simples, T. III, p. 82 (1850).

— Journ. de Pharm. et de Chimie [4] T. IX, p. 167 und 241

HAESER, H. : Gesch. der Med., III, Aufl. 4, p. 428.

HARE : *Ueber die Kultur der Ipec.* Pharm. Journ. Transact. Ser. III, Nr 913, p. 534, cf. Arch. f. Pharm., XXVI. Jg., p. 226.

HARNACK, E. : Lehrbuch der Arzneimittellehre. Hamburg und Leipzig, 1883, p. 727.

— *Apomorphin.* Arch. für exp. Path. u. Pharm., II, p. 299; *Wirkung der Emetica auf die quergestr. Muskelsubst.*, ibid., III, p. 44.

HARRIS : The Lancet, 1890, 30. Aug.; Therap. Monatsh., 1893, p. 558.

HERBERGER u. JOROSIEWICZ : *Ueber Melonen-Emetin.* Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmac. und Tox., XXII. Jg. 1887, p. 70.

HELLE & Co : *Emetingehalt.* Pharm. Post., 1892, No 43.

HELVETIUS, J. A. : *Remède contre le cours de ventre.* Paris, 1688.

— *Traité des maladies les plus fréquentes et des remèdes propres à les guérir.* Paris, 1727.

HENRY, M. : *Versuche in den Pariser Hospitälern.* Annal. de Chimie, LVII, p. 28 (1806).

HESSE : Pharm. Journ., LXI, p. 98.

HOLFERT, J. : *Der vegetabilische Arzneischatz der Vereinigten Staaten.* Ref. im Jahresber. über d. Fortschr. der Pharmacogn. Pharmac. u. Tox., XXIV. Jg., 1889, p. 119 ff.

HOLMES : *Ueber die Ipec. d. engl. Handels.* Pharm. Journ. Transact., 1893, p. 209.

HOOPER, D. : *Ueber den Wert der nicht offic, Teile der Ipec. Drugg.* Circul. 1892 durch Pharm. Centralh., 1893, 135.

— *Note on Ipecacuanha Cultivation in India.* Pharm. Journ., 1899, Nr 1505.

HUSEMANN, Th. : Handbuch der Arzneimittellehre. III. Aufl., Berlin, 1892, p. 281.

HUSEMANN, TH. u. A. : Handbuch der Toxikologie. Berlin, 1862, p. 542.

HUSEMANN, TH. u. A. u. HILGER. *Die Pflanzenstoffe in chem. phys., pharm. u. tox. Hinsicht.* II. Aufl., Berlin, 1884, p. 1360.

JACQUEMET : *Etude des Ipecacuanhas, de leurs falsifications et des substances végétales qu'on peut leur substituer.* Paris, 1889.

JOHNSON, A. L. : *Emetingehalt der Brechwurzel.* Ref. im Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. Pharm. u. Tox., XXV. Jg, 1890, p. 157.

KANTHACK u. CADDY : The practitionner, May 1893, cf. Mercks Jahresber., 1892, p. 92; 1893, p. 74.

— *Ueber die therap. Wirkung der deemetin Ipec.* Virchow-Hirsch Jahresb. Jg. 94. I, p. 422.

KELLER, C. C. : *Wertbestimmung der Ipec.* Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. durch Pharm. Ztg., 38, p. 23.

— *Verbindungsfähigk. des Emet. mit Chlorof.* Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm., 1892, p. 501.

KING : *Kulturversuche mit Ceph.-Ipec.* Pharm. Journ. and Transact., VIII, 385, p. 366, cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharmac. u. Tox., XII. Jg., 1877, p. 68.

KIRKBY, W. : *Ueber die Rio-Ipecacuanha.* Pharm. Journ. and Trans. Ser. III, Nr 789, ref. im Arch. f. Pharm., Jg. XXIII, 989.

KLINSMANN : *De Emetino.* Berlin, 1823.

KOBERT, R. : *Ueber den Einfluss versch. pharmakol. Agentien auf die Muskelsubstanz.* Arch. für exper. Path. u. Pharm., XX, p. 22, 1882, cf. auch Schmidts Jahrb., 193, p. 11.

— Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart, 1893, p. 346, 93.

— Berichte der D. Pharm. Gesellsch., XII, 1902, p. 82; Ther. Monhf., 1902, Aug.

KOTTMAYER, G. : *Emetinbestimmung der Ipec.* Pharm. Post., 1892, Nr 34 u. 35, auch Pharm. Centralh., 33, 584.

KREMEL, A. : *Die Bestimmung des Emetin.* Pharm. Post., 21, p. 151, cf. Arch. f. Pharm., XXVI, 419.

— *Grenzzahlen der Ipecacuanhatinctur.* Zeitschr. d. östr. Apoth.-Ver. 1896, 26.

KUNTZ-KRAUSE : *Beiträge zur Kenntnis des Emetins.* I. Mitteilung, Archiv f. Pharmacie, XXV, 1887, p. 461—97, und XXXII, 1894. p. 466—81.

KUNZE : Pharm. Waarenkunde, II (1830—1834), 218 u. Tab. XXX, Fig. 2.

LADENBURG : Handwörterbuch der Chemie, Bd. I, p. 299, f.

LAJOUX, H. : *Bestimmung des Emetins.* Journ. de Pharm. et de Chem., 1893, T. 28, 99—103, cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn. Pharm. u. Tox., XXVIII. Jg. 1893, p. 483.

LASSAR-COHN : Arbeitsmethoden, III. Aufl., p. 491.

LECLÈRE : *Ueber Sirupus Ipecacuanhae.* Ref. im Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. und Tox., XXIV. Jg., 1889, p. 469.

LEFORT : *Vergleichende Untersuchung der Ipec. von Bras. u. von Neu-Granada.* Gaz. de Paris, 43, 1869, cf. Schmidt's Jahrb., 146, p. 135.

LEFORT u. WURTZ : *Mémoire sur la préparation et la composition de l'émétine.* Ann. de Chim. et de Physiol. [5] VIII, 277, cf. auch L'Union pharm., vol. 18, p. 170 u. Journ. de Pharm. et de Chim. 4. Ser., IX, p. 167 u. 241 ; ferner Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., Jg. IV, 1869, p. 64 ff., p. 310; XII. Jg., 1877, p. 427.

LE GRAS : siehe bei H. Haeser, Geschichte der Medizin, III. Aufl., Bd. II, p. 428.

LEIBNITZ, G. G. L. : *Relatio ad inclytam societatem Leopoldinam naturae curiosorum de novo Antidysenterico americano magnis successionibus comprobato.* Hannover, 1696. Op. omn. Genf, 1768, II., 2110.

LETTENBAUR, K. : *Ueber Anbauversuche d. Ceph.-Ipec.* Ber. der Pharm. Ges. durch Apoth.-Ztg., 1892. p. 296.

LEWIN : Lehrbuch der Toxicologie. II. Aufl., 1897, p. 312.

LIEBREICH u. LANGGARD : Compendium der Arzneiverordnung. IV. Aufl. Berlin, 1896, p. 233, 535.

LINDE u. GROSSMANN : Archiv, 223 (1885), 696.

LÖSCH : *Zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden in Pflanzen.* Pharm. Zeitschr. f. Russl. Jg. 18, p. 545, cf. auch Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharmacie u. Tox., XIV. Jg., 1879, p. 165.

LYONS, A. : *Ueber die Wertbestimmung der Ipec.* Amer. Journ. of Pharmacie ref. durch Zeitschr. f. analyt. Chemie, XXVIII. Jg., p. 258.

MANDELIN : Jahresbericht, 1882, p. 246; 1883—1884, p. 320.

MASSON-FOUR, P. A. : Bullet. de Pharmacie, I, p. 161 (1809).

MENDINI, A. : *Ueber die Bestimmung des Emetins.* Bolletino chimico-pharm., 1895, 590.

MERCER, J. : *Ein Fall von Verfälschung pulverisierter Ipecacuanhawurzel.* Pharm. Journ. and Transact. Ser. III, Vol. 4, Nr 185, p. 569, cf. Jahresbericht über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharm. u. Tox., IX. Jg. 1874, p. 104.

MERCK, E. : *Ueber Rohrzucker aus der Ipecacuanhawurzel.* Merck's Jahresbericht, 1894, p. 50; Archiv f. Pharmacie, XXIX, 169.

MEYER, A. : *Psychotria Ipecacuanha, Entwicklungsgeschichte.* Arch. f. Pharmac., XXI, 721; Lehrbuch des Drogenkunde, Artikel : Ipecac.

MEYER u. WILLIAMS : Arch. f. exp. Path. und Pharm., Band XIII. p. 80.

MÖLLER : *Ueber die Brauchbarkeit der Carthagena-Ipecacuanha.* Pharm. Post., 1890, Nr 16.

MOSSO : *Les ptomaines.* Turin, 1883, cf. Brunton, Handbuch der allg. Pharm. u. Therapie, Leipzig, 1893, p. 139.

MUNNS, H. E. : *Analyse der Asche der Ipecacuanha.* Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXII. Jg., 1887, p. 155.

NELSON, B. E. : *Mikroskop. Prüfung des Ipecacuanhapulvers.* Merck's Jaresber., 15. X., 1896.

NEVINNY, J. : Allg. u. spez. Arzneiverordnungslehre. Leipzig u. Wien, 1900, p. 169, 526.

NOTHNAGEL u. ROSSBACH : Handbuch der Arzneimittellehre, V. Aufl., Berlin, 1884, p. 720.

D'ORNELLAS, A. E. : *Ueber phys. u. therap. Wirkung des Emetins.* Gaz. de Paris, 40, 41, 43. 1873.

OSWALD : *De Ipecacuanha et ejus principio emetico.* Wien, 1833.

PANDER, E. : *Beiträge zu dem gerichtl.-chem. Nachweis des Brucins, Emetins u. Physostigmins in tierischem Fleisch u. Geweben.* Diss., Dorpat, ref. in Virchow-Hirsch Jahresber, 1871, I, 373.

PAUL u. COWNLEY : *The Chemistry of Ipecacuanha.* Americ. Journ. of Pharmacy. Vol. 73, Nr 2 u. 3, 1901; cf. auch Pharm. Ztg., XLVI. Jg., 1901, Nr 29; Pharm. Journ. and Trans., 1894, 25, 181; 1895, 16, 690; 1896, 13, 48; 1902, Nr 1683.

PÉCHOLIER, G. : *Recherches expérimentales sur l'action de l'ipecacuanha.* Paris und Montpellier, 1862; Extr. du Montpell. med., 1862, Nov.-Dec., ferner Bull. de Thérap., LXVI, 295, Avril 1864; Compt. rend. de l'Ac. des sc. de Paris, T. LV, 1862, p. 771; Canstadt's Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacie, 1863, I, 210; Schmidt's Jahrb., 123, p. 163.

PELLETIER : Annales de Chimie et de Phys., T. IV, p. 172; Journ. de Pharm. et de Chimie [2], T. III, 1817, p. 145; T. IV, p. 322.

PENZOLDT, F. : Lehrbuch der klin. Arzneibehandlung. Jena, 1900, V. Aufl., p. 271.

PERREAU, H. : *Du traitement de la pneumonie et en particulier de l'action de l'ipéca en lavage dans cette maladie.* Dissertation, Paris, 29. Mai 1901; cf. British Medical Journal, Nr 2131 (2. Nov. 1901), p. 71, ff.

PICTET-WOLFFENSTEIN : Die Pflanzenalkaloide u. ihre chem. Konstitution. Berlin, 1900, p. 431.

PISO, G. : Historia naturalis Brasiliae, etc. Amsterdam, 1643.

— De Indiae utriusque re naturali et medica, 1658.

PODWYSSOTZKI : *Beiträge zur Kenntnis des Emetins in chem. und physiol.-tox. Hinsicht.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., XI, 1879, p. 231.

— *Ueber das reine Emetin.* Pharm. Zeitschr. für Russl., XIX, 1888, p. 1; cf. Zeitschr. f. analyt. Chem., XIX. Jg., p. 481; Arch. f. Pharm., XVI, 290.

POEHL : *Ueber Reaktion u. Spektralanalyse des Emetins.* Pharm. Zeitschr. f. Russl., VII, 353.

POLICHRONIE, C. A. : *Etude expérimentale sur l'action thérap. et physiol. de l'ipecacuanha et de son alcaloïde.* Paris, 1874.

POMET : Histoire générale des Drogues, I (1694), 47.

POWER : *Reaktion des Chlorkalks gegen Emetin.* Americ. Journ. of Pharm. Ser. 4, Vol. 49, p. 391; Journ. de Pharm. d'Alsace-Lorr., 1878, p. 150.

PRIEGER : *Ueber die Wirkung des Emetins auf die Respirationsorgane.* Rusts Magaz., Bd. 32, p. 182.

PROLLIUS : Hufel. Journal, 1834, Febr., 84.

PURSEL, R. C. u. GRAHAM, W. R. : *Alkaloidgehalt der Carthagena-Ipecacuanha.* American Journal of Pharmacy, Vol. 73, Nr 11 (Nov. 1901).

RANSOM, F. : *Ueber Ipecacuanha striata.* Pharm. Journ. and Trans., III. Ser., Nr 925, p. 787; cf. Arch. f. Pharmacie, XXVI, 465.

REICH : *Die Ipecacuanha.* Preisschrift, Jena, 1863; Archiv der Pharmacie [2], Bd. 113, 1863, p. 193.

RICHARD, A. : *Histoire natur. et medic. de diff. espèces d'Ipecacuanha.* Paris, 1820.

ROSENTHAL, M. : *Untersuchung und Beobachtung über eine Wirkung pulverförm. Substanzen auf d. menschl. Organismus.* Wiener Zeitschr. [med. Jahrb. XI], 1, p. 97, cf. Schmidt's Jahrb., 132, p. 162.

ROSSBACH, J. M. : *Ueber die Schleimbildung und die Behandlung der Schleimhauterkrankungen in den Luftwegen.* Festschr. zur Feier des 300jähr. Bestehens der Univers. zu Würzburg, Leipzig, 1882, F. C. W. Vogel.

RUNDQVIST, C. : *Ueber Vinum Ipecacuanhae.* Pharm. Ztg., Jg. 1901, Nr 44, p. 441. (1. Juni.)

SACHS, L. W. u. DULK, F. PH. : Handwörterbuch der prakt. Arzneimittellehre. Königsberg, 1833, II. Bd., 2. Abt., p. 484.

SCHILLING, A. J. : *Falsche ostindische Ipecacuanha.* Arch. f. Pharmacie, 1891, p. 581.

SCHMIEDEBERG, O. : Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig, 1883, p. 75.

SCHNEIDER, A. : *Prüfung gepulverter Ipecacuanha.* Amer. Drugg. and Pharm. Record, 1897, Nr 378, cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXXII. Jg., 1897, p. 189.

SCHROFF, C. D. : Lehrbuch der Pharmakologie. Wien, 1856.

SCHUCHARD : Handbuch der allg. und spez. Arzneimittellehre. Braunschweig, 1858.

SCHÜTZ, E. : *Ueber die Einwirkung von Arzneistoffen auf die Magenbewegungen.* Arch. f. exper. Path. u. Pharm., XXI, 1886, p. 341.

SCOTT : *Ueber heftige asthmatische Anfälle bei gelegenheit des Stossens der Ipecacuanhawurzel.* Philosophical Transact., 1776, 66, p. 168.

SIEDLER, P. : *Ueber Ipecacuanha.* Ber. d. D. Pharm. Ges., XII, 1902, p. 78.

STEWART : *Acht Analysen von Ipecacuanhapulver nach der Methode Dragendorff.* Amer. Journ. of Pharm. Vol. 48, Nr 8, p. 398.

STOKVIS, B. J. : Leçons de Pharmacothérapie. Haarlem u. Paris, 1896, II, p. 170.

STRUMPF, F. L. : System. Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin, 1855, Bd. II, p. 140.

TAPPEINER : Lehrbuch der Arzneimittell. II. Aufl., Leipzig, 1895, p. 125.

THAMHAYN : *Ueber die Wirkung des Emetins auf das Auge.* Journ. of Pharmacodyn., I, 397.

TSCHIRCH, A. : *Verschiedene Ipecacuanhasorten auf der 1886er Südamerik. Ausstellung von Drogen, Medicinalwaren und Medicamenten,* ref. im Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXII. Jg., 1887, p. 3.

TSCHIRCH u. LÜDTKE : *Ueber Ipecacuanhasorten.* Arch. f. Pharmacie, XXVI, 441.

UMNEY, J. C. : *Rohrzuckergehalt der Ipec.* Pharm.-Journ. and Trans., 3, XX, 253.

VALENTINI : *De Ipecacuanha.* Giessen, 1698, cf. Haller, Bibl. bot., I, 6, 50.

VARGES, J. : *Beitr. zur Bereitung von Abkoch. u. Aufgüssen in d. Apoth.* Apoth.-Ztg., 1902, Nr 15.

VERADINI : *Studi clinico-esperimentali sull'azione della radice d'ipecacuanha, dell'emetina, dell'acido ipec.* Bologna, 1887.

VOGL : Commentar zur össterr. Pharmakopöe, 1880, p. 317.

— *Ueber die verschiedenen Ipecacuanhasorten.* Zeitschr. d. östr. Apothekervereins, V, 461 und X, 733.

WARDEN, C. J. H. : *Ueber die therap. Anwendung der durch Mayers Reagens mit Alkaloiden erhaltenen Niederschläge.* Pharm.-Journ. and Trans., 1891, 1087, 960, cf. Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXVI. Jg., 1891, p. 489.

WARNECKE : *Aschgehalt der Ipecacuanha.* Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXI, Jg., 1866. p. 2.

WEDDELL : *Ueber Cephaelis-Ipecacuanha.* Journ. de Pharm. et de Chim., XVI, 33; cf. Jahresber. über d. Fortschr. in der Pharmacie in allen Ländern, 1849, p. 50.

WEYLANDT : *Vergl. Untersuchung über Veratrin, Emetin, u. s. w.* Eckhard's Beiträge zur Anat. u. Physiol., Bd. V, 1869, p. 27—71.

WEYNTON : *Ipecacuanhakultur in Assam.* Ref. im Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., XXII. Jg., 1887, p. 9.

WILD, ROB. B. : *The pharmacology of the Ipecacuanhaalkaloids.* Lancet, II, 1895, 23 Nov., cf. Schmidt's Jahrb., 251, p. 124 und Pharm. Journ., 1902, Nr 1683.

WILLIGK : *Ueber Ipecacuanhasäure.* Journ. pract. Chem., 51, p. 404.

WOODHULL, A. : *Studies, chiefly clinical, on the non emetic use of Ipec.* Philadelphia, 1876.

— *Ipecacuanha in cholera.* Philadelph. med. Times, 1884, p. 873.

ZINOFFSKI, O. : *Ueber die Bestimmung des Emetingehalts der echten, offiz. Brechwurzel.* Pharm. Zeitschr. f. Russl., XI, 43; cf. Zeitschr. f. analyt. Chem., XXII, 323; Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., VII. Jg., 1872, p. 86.

Es folgen die Angaben ohne Namensnennung der Autoren :

Bericht aus dem Calcutta botanic garden über Kultur der Ipec., nach Pharm. Journ. and Trans., Vol. 5, Ser. III, Nr 231, p. 431; Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn. u. Tox., IX. Jg., 1874, p. 104, VII. Jg., 1872, p. 86, XI. Jg., 1876, p. 124.

Anbau der Ipecacuanha in Californien. Jahresber. über d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., 18./19. Jg., 1883/84, p. 25.

— *Verfälschung.* Ibidem, p. 242, 320.

Radix Ipecacuanhae deemetinisata pulverata. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., Pharm. u. Tox., 27. Jg., 1892, p. 178 ff.

Anpflanzung der Ipec. im bot. Garten zu Buitenzorg. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., etc., XXX. Jg., 1895, p. 3.

Ipecacuanha, ihr Vorkommen und ihre Gewinnung, Verfälschung mit Polygalawurzeln. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacogn., etc., 33. Jg., 1898, p. 190.

Ipecacuanhasäure. Jahresbericht über die Fortschr. in der Pharmacie in allen Ländern im Jahre 1850, p. 18.

Ueber die phys. Wirkung des Emetins. Virchow-Hirsch, Jahresber., Jg. 73, I, 395, Jg. 78, I, 426, Jg. 69, I, p. 364, Jg. 71, I, p 353, Jg. 74, I, p. 500.

Toxische Wirkung des Emetins. Virchow-Hirsch, Jahresber., Jg. 69, I, 364.

Wirkung des Emetins auf das Froschherz. Virchow-Hirsch, Jahresber., Jg. 81, I, p. 446.

Brasilianische Ipecacuanha. Schmidt's Jahrb., 146, p. 135.

Darmbewegung bei Gebrauch von Ipec. Schmidt's Jahrb., 144, p. 124.
Wirkung der Ipec. auf die Gallenabsonderung. Schmidt's Jahrb., 177, p. 72.
Ipecac. bei Keuchhusten als Abortivmittel. Schmidt's Jahrb., 194, p. 290.
Einwirkung der Ipec. auf die Körperwärme bei Typh. abdom. Schmidt's Jahrb., 207, p. 93.
Prüfung der Radix-Ipecacuanha. Apotheker-Ztg., Jg. 1901, Nr 74, p. 652.
Ueber den Wert der Carthagenaipecacuanha neben der Rioipecacuanha. Pharm. Post, XXXIV. Jg. (1901), Nr 16, p. 202.
Ueber Ipecacuanhatinctur, nach W. Dulière. Pharm. Zeitung, Jg. 1901, Nr 8.
Carthagena-Ipecacuanha als Ersatz für die officinelle Radix-Ipecacuanhae (Rio). Pharm. Ztg., XLVI. Jg. (1901), Nr 9.
Alkaloidgehalt der Carthagena-Ipecacuanha. Helfenberger Annalen, 1900, Bd. XIII.
Streit des Lond. Chemist and Druggist und Hamburger Grossfirmen wegen korrekter Angabe des Emetingehalts bezw. Alkaloidsgehalts der Radix-Ipec. Pharm. Ztg., XLVI. Jg., Nr 90 (9 Nov. 1901), p. 895.
Ueber eine falsche Ipecacuanhawurzel. Apoth.-Zeitung, Jg. 1901, Nr 85.

NACHTRAG.

Während des Abdruckes dieser Arbeit wurden mir noch folgende wichtigen Publikationen zugängig :

Maurel : Compt. rend. de la soc. de biolog., 1901, p. 862, 877, 977, 996 und 1125. Lokale Anästhesie nach subkutaner Einspritzung von salzs Emetin beim Kaninchen.
G. Frerichs und N. de Fuentes Tapis : *Wertbestimmung der Ipecacuanhawurzel.* Arch. der Pharmazie, Bd. 240, 1902, Heft 5 u. 6. (Diese Arbeit ist hinsichtlich der Alkaloide geradezu erschöpfend.)
Neue Arbeiten über Ipecacuanha-Alkaloide, Pharmac. Ztg., 1902, p. 799 (vom 8 Okt.).

Es sei mir zum Schlusse gestattet, meinem hochgeschätzten Lehrer, Herrn Prof. Dr R. Kobert, für das rege Interesse, das er mir und meiner Arbeit zu jeder Zeit in so überaus reichem Masse entgegengebracht hat, auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Rostock, Oktober 1902.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johns Hopkins Universität
Baltimore, Md.

Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren.

von

Dr SAMUEL AMBERG,
Instructor in Pediatrics, J. H. U.

I.

Einer Reihe von Autoren, die mit Nebennierenextracten verschiedener Tiere arbeiteten, war es aufgefallen, dass diesen Extracten eine hochgradige Giftigkeit innewohnt. Da die einschlägige Literatur in beinahe erschöpfender Weise in der vorzüglichen Monographie von Hultgren und Andersson (1) berücksichtigt ist, können wir uns mit dem Hinweis auf einige der bedeutenderen neueren Untersuchungen begnügen, die in den Arbeiten von Gourfein (2), Gluzinski (3), Dubois (4), Vincent (5), Hultgren und Andersson enthalten sind. Dagegen liegen nur spärliche Mitteilungen vor über die Giftigkeit der in mehr oder weniger reiner Form isolierten blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren, für die wir im folgenden den Namen des Epinephrin und seiner Modificationen adoptieren.

In einer seiner ersten Mitteilungen hat Abel (6) das Epinephrin als eine besondere unbeständige basische Substanz von der Formel $C_{17}H_{15}NO_4$ beschrieben. Zu dieser Substanz gelangte Abel auf dem Wege der Benzoylierung mit darauffolgender Spaltung der so erhaltenen Benzoylverbindung. Später (7) jedoch stellte es sich heraus, dass die zur Spaltung

(1) Studien zur Physiol. u. Anat. der Nebennieren. Leipzig, 1899.
(2) Comptes rendus de l'Acad. des Sc., 1895, vol. 121, p. 311.
(3) Wiener klin. Wochenschrift, 1895, p. 251.
(4) Comptes rendus de la soc. de biol., 1896, p. 14.
(5) Journal of Physiology, vol. 22, p. 111.
(6) Hoppe-Seyler's Zeitschrift für phys. Chemie Bd. 28.
(7) Johns Hopkins Hospital Bulletin, Nov. 1901.

der Benzoylverbindung angewendeten Methoden nicht vermocht hatten eine hartnäckig zurückgehaltene Benzoylgruppe zu entfernen. Nach Abzug dieser Benzoylgruppe C_6H_5CO und Restitution des durch sie verdrängten Wasserstoffatoms gelangt man zu der Formel $C_{10}H_{11}NO_3$ als Ausdruck für die procentische Zusammensetzung des alkaloidartigen Epinephrins. TAKAMINE(1) und ALDRICH(2) stellten eine Substanz dar, die sich von ABEL's Epinephrin in scharfer Weise dadurch unterscheidet, dass sie nicht mit Alkaloidreagentien fällbar ist. TAKAMINE's Substanz wurde aus frischem concentriertem wässrigem Drüsenextract durch Ausfällung mit Ammoniak erhalten, nachdem ABEL gezeigt hatte, dass das Epinephrin oder besser Monobenzoylepinephrin aus Lösungen, die durch Spaltung seiner Benzoyl- oder Acetylverbindung gewonnen waren, durch Ammoniak ausgefällt wird. TAKAMINE hat seinem Product den Namen Adrenalin gegeben und ihm die Formel $C_{10}H_{15}NO_4$ zugeteilt, während ALDRICH durch Analyse der unzweifelhaft identischen Substanz zu der Formel $C_9H_{13}NO_3$ gelangte. In letzter Zeit hat nun ABEL(3) ein dem Adrenalin identisches Product vermittelst seines Zink-Ammoniakprocesses dargestellt und hat ferner die interessante Thatsache festgestellt, dass das sogenannte Adrenalin durch einfaches lösen in concentrierter Salzsäure glatt in Epinephrin übergeführt werden kann. Auf diese Weise gewinnt das Adrenalin eine alkaloidartige Natur und die Fähigkeit zur Bildung luftbeständiger Salze. Des weiteren wird dann die auf diese Weise umgelagerte Verbindung durch Ammoniak nicht mehr als krystallinischer sondern als ein amorpher sich rasch oxidierender Körper ausgefällt. Es ist demnach ersichtlich, dass zwischen dem Epinephrin und dem in den Handel gebrachten Adrenalin eine sehr nahe Verwandtschaft bestehen muss. Analysen, die augenblicklich in ABEL's Laboratorium ausgeführt werden, sollen wo möglich dieses Verhältniss klären. Die früheren Arbeiten ABEL's, die offenbare nahe Verwandtschaft der in Frage stehenden Substanzen, sowie die Thatsache, dass die von TAKAMINE und ALDRICH aufgestellten Formeln mindestens ebensoweit von einander abweichen als sie von ABEL's Formel differieren, lassen es uns gerechtfertigt erscheinen, für die wirksame Substanz der Nebennieren den Namen Epinephrin beizubehalten(*).

(*) In dieser Hinsicht können wir dem Versuche ALDRICH's(4), der einen principiellen Unterschied des Adrenalin und Epinephrin auf ihrem Reductionsvermögen der FEHLING'schen Lösung basieren will, keine zu grosse Bedeutung beimessen, umso-

(1) American Journal of Pharmacy. Nov. 1901, Nr 11, p. 523.

(2) American Journal of Physiology, vol. 5.

(3) Johns Hopkins Hospital Bulletin, Febr.-March 1902.

(4) American Journal of Physiology, July 1902.

Die Angaben über die Toxicität der isolierten Substanz sind enthalten in den Arbeiten von v. FÜRTH (1), GERHARDT (2), ABEL (3), HERTER und RICHARDSON (4) und HERTER (5). Die Einwände von MOORE und PURINTON (6), dass die bis dahin isolierten Substanzen Suprarenin und Epinephrin nicht das wirksame Princip der Drüsen darstellten, da ihre Wirkung dem der Rohextracte nachstehe, sind von HUNT (7) in Bezug auf Epinephrinsulfat, von v. FÜRTH (8) in Bezug auf seine Eisenverbindung widerlegt worden. Die Wirkung des Epinephrins ist nach HOUGHTON (9) 600—800 mal stärker als die des Rohextracts. Eine Untersuchung über die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren schien umsomehr geboten, als die unter dem Namen des Adrenalin in den Handel gebrachte Modification des Epinephrin in Bezug auf ihre therapeutische Wertigkeit von TAKAMINE (10) folgendermassen beschrieben wurde, « it is non irritating, non poisonous, non cumulative and without injurious properties ».

Unsere Untersuchungen wurden an Hunden angestellt, denen ein Epinephrinlösung intravenös, intraperitoneal oder subcutan injiciert wurde. In einem Falle wurde die Lösung in den Spinalcanal eingespritzt. Zur Verwendung kam entweder das käuflich bezogene nach TAKAMINE dargestellte Präparat oder ein von ABEL in reinerer Form vermittelst seines Zinkprocesses gewonnene. In zwei Experimenten wurde Epinephrinsulfat gebraucht. Die Lösungen wurden so bereitet, dass eine gewogene Menge der Substanz in der theoretischen Menge Salzsäure (18,5 mgr. HCl auf 100 mgr. Substanz, TAKAMINE) gelöst wurde. Manchmal war etwas mehr Salzsäure nötig, um eine schwachsaure Reaction zu erzielen. Dann wurde etwas physiolog. Kochsalzlösung zugesetzt, mit Sodalösung genau neutralisiert und mit physiolog. Salzlösung die gewünschte Verdünnung

---

weniger als ABEL (11) gezeigt hat, dass das Epinephrin wie es in der Drüse vorkommt leicht so modificiert werden kann, dass es alkalische Kupferlösungen reduciert.

(1) Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. 26, S. 105.

(2) Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 178.

(3) Hoppe-Seyler's Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. 28.

(4) Medical News. Febr. 1, 1902.

(5) American Medicine. May 10. 1902.

(6) Pflüger's Archiv, Bd. 81, S. 483.

(7) American Journal of Physiology, vol. 5, p. VII.

(8) Beiträge zur chem. Phys. u. Pathol. Hofmeister, Bd. 1, 1901, S. 246.

(9) Journal of the American Medical Association. Jan. 1902, p. 152.

(10) American Journal of Pharmacy. Nov. 1901, Nr 11, p. 523.

(11) Johns Hopkins Hospital Bulletin, Nov. 1901.

hergestellt. Die zur Verwendung kommende Salzsäurelösung war ebenfalls mit physiolog. Salzlösung hergestellt. Die Lösungen des käuflichen Präparates hatten immer mehr oder weniger Sediment, das jedoch niemals eine nennenswerte Menge ausmachte, z. b. war das Gewicht des getrockneten Sediments einer Lösung von 517,7 mgr. in 18,0 c.c. 4,6 mgr. Das von ABEL nach seiner Methode dargestellte und merfach umkrystallisierte Präparat löste sich manchmal vollständig, manchmal hinterliess es ein ganz unbedeutendes Sediment. Dieses Präparat war vielleicht etwas mehr activ als das des Handels, jedoch konnte es sich nur um minimale Unterschiede handeln.

Zur intravenösen Injection wurden nur filtrierte Lösungen verwendet. Vor der Injection wurden die Lösungen kurz aufgekocht. Die Venencanüie und die Spritze wurden kalibriert, sie waren in allen Experimenten dieselben, so dass der in ihnen zurückbleibende Rest, wenn nicht mit Salzlösung nachgespült, in Abrechnung gezogen werden konnte. In den Fällen in denen das Tier mit dem Kymographion verbunden wurde, führte die rechte Carotis zum Quecksilbermanometer. Die Trachea war mit einem MAREY'schen Tambour verbunden.

Intravenöse Injection.

Dass intravenöse Injectionen von Nebennierenextract rasch den Tod des Tieres nach sich ziehen können, wurde besonders von GLUZINSKI l. c. betont. Auch BLUM (1) unter anderen, sah Tiere unter stürmischen Erscheinungen zu Grunde gehen. HULTGREN und ANDERSSON l. c. berichten ebenfalls die tötliche Wirkung intravenöser Injectionen. OLIVER und SCHÄFER (2) geben in Fig. 18 die Reproduction einer Curve, in der auf der Höhe des Drucks plötzlicher Abfall zur Anschauung kommt. Von Interesse sind ferner die Beobachtungen, die ABEL (3) berichtet. Sie betreffen Tiere, die nach vorhergegangener Chloroformasphyxie, auf Extractinjectionen mit einem Fall des Blutdrucks auf Null reagierten. Diese Beobachtungen wiederholten sich letzten Winter im Curse nur dass diesmal Epinephrinlösungen verwendet worden waren. Auch GERHARDT l. c., der mit Suprarenin experimentierte, sah in zwei Fällen, in denen das Herz vorher geschwächt war, auf der Höhe des Drucks die Pulse klein und frequent werden und kurze Zeit darauf, ohne vorherige Drucksenkung, das Herz

(1) Deutsches Archiv für klin. med. Bd. 71 S. 146.

(2) Journal of Physiology. Vol. 18.

(3) HOPPE SEYLER's Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 28. S. 348.

dauernd stillstehen. Unsere Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Nr I. — Hündin, 6,75 kgr. Chloroformnarcose. Asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULSFREQUENZ in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	124	24	4	
Inject. 19,08 mgr. = 2,82 pro kgr. Dauer ca. 25 Sec.	170	15	5	In den ersten 10 Sec. des Effectes.
	190	10 unregelm.	3	In nächsten 10 Sec.

In den folgenden 25 Secunden wurde die Arterie abgeklemmt, da die Manometerfeder mit der Respirationsfeder in Conflict geriet. Nach Wiederherstellung der Verbindung war der Druck auf 38 gesunken. In den folgenden 30 Secunden sank der Druck weiter auf 28 mit 21 unregelmässigen Pulsen. Die Atmung hatte in demselben Zeitraum eine Frequenz von 21, war zuerst rascher und ausgiebig, dann langsamer und schwächer, um ziemlich plötzlich stillzustehen. Der Druck fiel rasch zum Nullpunkt. Künstliche Atmung und Herzmassage waren erfolglos. Exitus ca. 75 Sec. nach Eintritt des Effekts.

Nr II. — Hund, 8,93 kgr. Chloroform narcosis, asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULSFREQUENZ in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	114	25	11	
Inj. 20,58 mgr. = 2,3 pro kgr. Dauer ca. 5 Sec.	Höchster 132; am Ende der 10 Sec. 100	12 schwach	10 schwächer	
In folgenden 10 Sec.	38	11	12 schwach	
» »	32	12	11 sehr schwach	
» »	sinkt allmählich zum	6 unregelm. schwach	zu schwach registriert nicht	Vagi durchtrennt.
» »	Nullpunkt	9 unregelm. schwach	6 tiefe Atem züge	
» »	0	0	0	Künstl. Atmung; Herz massage; Atropin Inj.

Exitus ca 60. Secunden nach Eintritt des Effekts

Nr III. — Hund, 3,85 kgr. Chloroformnarcosis. Asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULSFREQUENZ in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	124	14	11	
Erste Inject. 13,875 mgr. = 3,6 pro kgr. Dauer ca. 9 sec.		6	7	
In folgenden 10 Sec.	192	8	11	
	ca. 192	7	7	
ca. 60 Sec. nach Eintritt der Wirkung.	höchster Druck 220	ca. 19 unregelm.	9 unregelm.	
ca. 80 Sec. nach I. Wirkung.	Fall			
In folgenden 10 Sec.	Begin 192 Ende 96	ca. 10 unregelm.	Feder fängt sich über der Rolle	Der Druck fällt beinahe zum Nullpunkt. Die Vagi werden durchschnitten, künstliche Atmung eingeleitet und das Herz massiert. ca. 10 Min. von der I. Wirkung u. 7 von der künstl. Atmung. Anstieg des Drucks über die Norm. Später Atmung in einzelnen krampfhaften Atemzügen
» »	60	ca. 11	12, schwach	
	44	sehr unregelm.	5, tief dan plötzl. Stillstand	
ca. 13 min. nach tiefen Fall des Drucks.	160	36 in 10 Sec.	Einzelne seltene Atemzüge.	
ca. 33 min. nach collaps.	110	ca. 31; Atemzüge von Einfluss	1	
Zweite Inject. 16,28 mgr. — 4,23 pro kgr.	106	32	0—1	
Nach ca. 3 min.	108	28	0—1	
Nach einiger Zeit (ca. 5 Min.) nach Injection.	30	sehr unregelm. langsamer	Die Atmungsfreq. hatte abgenommen bis zum dauernden Stillstand	Künstliche Atmung.

Die Künstliche Atmung brachte den Druck zunächst auf seine Höhe, vor der zweiten Injection, er sank jedoch bald, um sich für eine lange Zeit auf etwa derselben Höhe zu halten, wobei er grossen Schwankungen ausgesetzt war, von 78—48 mm. Hg. Der Puls war schwach und sehr unregelmässig. Eine III Injection von 18,5 mgr. = 4,8 pro kgr. hatte weiter keine besondere Wirkung. Ebenso war eine IV Injection von 37,0 mgr. = 9,61 pro kgr. wirkungslos. Nach der V Injection von 92,5 mgr. = 24,02 pro kgr. vor welcher der Druck zwischen 60 und 40 mm. geschwankt hatte, erreichte er noch einmal einen Höhepunkt von 84 (nach

ca. 2 Min.) um dann für einige Zeit zwischen 70 u. 40 zu schwanken. Danach folgte ein ganz allmähliches Absinken des Drucks, wobei der langsam gewordene unregelmässige Puls eine Frequenz von ca. 13 in 10 Secunden aufwies.

Etwa 2 Stunden nach der ersten Injection erreichte der Druck den Nullpunkt, nachdem kurz zuvor die künstliche Atmung sistiert worden war.

Nr IV. — Hund, 9,92 kgr. Chloroformnarcosis. Asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	84	24	19	
Erste Inj. 20,0 mgr. = 2 mgr. pro kgr. Dauer der Inject. 7 Secunden	92	34	14 schwächer	Relativ langsames Ansteigen des Drucks mit bedeutenden Schwankungen u. unregelmässigem Puls.
ca. 3 Min. nach 1. Wirkung	schwankt zw. 226 u. 190	16	10	Später Respirations-Stillstand. Künstliche Atmung.
	140	ca. 40 Diese Frequenz hielt nicht lange an. Später unregelm. langsamer Puls	18 spontane Atmung	
ca. 45 Min. nach 1. vor der 2. Inj.	zw. 146 u. 110	15 unregelm.	18	
Zweite Inj. 27,2 mgr. = 2,74 pro kgr. nach ca. 30 Sec.	146	Manometer kann nicht folgen sehr unregelm.		
	134	28 unregelm. u. grösser	24	
ca. 15 Min. nach Injection	142	23	19	

Das Kymographion wurde angehalten, der Hund erhielt sehr wenig chloroform und hatte für etwa 10 Min. gar keines mehr bekommen, wenn plötzlich ca. 1 1/2 h. nach Beginn des Experiments unter einigen krampfhaften Atemzügen der Tot eintrat. Der Druck war bis dahin nur unwesentlich gesunken.

N[r] V. — Hund, 5,43 kgr. Aethernarcose; nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	154	36	16	
Erste Inj. 19,47 mgr. = 3,58 pro kgr. Dauer 5 Sec.	Die Manometer feder stieg über die Rolle	Pulse von grosser Schlagweite	registriert nicht	
50 Sec. nach Inj.	zw. 222 u. 188	12 grosse Schlagweite	etwas schwächer u. langsamer nach einigen tiefen Atemzügen	
80 Sec. nach Inj.	zw. 234 u. 192	12 grosse Schlagweite	erholt sich etwas	
Vor der 2. Inject.	zw. 254 u. 186	12	12 schwächer als vor der Inject.	
Zweite Inject. 32,45 mgr. = 6,16 pro kgr. nach 10 Sec.	zw. 250 u. 180	13	15	
Vor der 3. Inject.	234	25 unregelmässig; Manometer folgt nicht exact	14	
Dritte Inject. 65,91 mgr. = 12,17 pro kgr. nach 20 Sec.	234	27	10	
ca. 1 Min. 45 Sec. nach Inj.	220 ende 116	25 in 6 Sec. = ca. 41 in 10 Sec.	7	

Der Druck fiel von jetzt an etwas langsamer zum Nullpunkt, während die Atmung nach ca. 70 Secunden vom Eintreten des plötzlichen Abfallen des Drucks gerechnet, wenn auch ziemlich unregelmässig, fortbestand. Künstliche Atmung und Herzmassage erfolglos. Exitus etwa 20 Min. nach Beginn des Experiments.

Nr VI. — Hündin 4,44 kgr. Chloroformnarcosis, nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	112	26	18	
Erste Inj. 22 mgr. = 4,95 pro kgr. Dauer 10 Sec. nach 30 Sec.	170	registrierte nicht	18 schwächer	
Nach ca. 3 Min.	höchster 204	unregelmässig mit grosser Schlagweite		
ca. 4 Min.	zw. 184 u. 166	12 unregelm.	13	
Vor 2. Inj. nach ca. 8 1/2 Min.	zw. 162 u. 120	12	11	
Zweite Inject. 32,12 mgr. = 7,23 pro kgr. nach ca. 60 Sec.	132	ca. 32	13	
Nach Entfernung eines Coagulums vor 3. Inj. nach 7 Min.	110	21	7	
Dritte Inject. 43,12 mgr. = 9,71 pro kgr.			steht still nach einiger Zeit. Künstliche Atmung	Zunächst kein Effect. Dann Atmungstillstand mit leichter Drucksenkung, die unter künstlicher Atmung einem Anstieg das Feld räumte.
Nach ca. 2 Min.	136	20		
Nach ca. 3 Min.	150	Coagulum		
Vor 4. Inject. nach 12 Min.	60	18 schwach	12 spontan	
Vierte Inj. 66 mgr. = 14,86 pro kgr. nach ca. 1 1/2 Min.	40	unregelm. schwach	nach kurzer Zeit Stillstand	Künstl. Atmung. Druck steigt auf 122.
Nach 6 1/2 Min.	124	ca. 38 Manometer kann nicht folgen	6 spontan	

Coagulum in canüle; Künstliche Atmung, Vagi durchtrennt. Nach Entfernung des Coagulums, mittlerer Druck, ca. 44, mit ziemlichen Schwankungen. Der Puls war sehr unregelmässig, langsamer. Der Druck schwankte für lange Zeit zwischen 48 und 28 Mm. Vagusreizung hat keinen Effekt. Mit unregelmässigen Schwankungen erreicht der Druck den Nullpunkt etwa 30 Min. nach der letzten Injection. Die Atmung stellte sich wieder ein, war aber schwach und hatte grosse Pausen zwischen den einzelnen Atemzügen. Noch kurz vor dem Tode einige tiefe Atemzüge,

Nr VII. — Hündin, 12,5 kgr. Aethernarcose, nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	172	33	17	
Erste Inj. 70,76 mgr. = 5,66 pro kgr. Dauer 4 Sec.	Manometerfeder über Papier		schwächer	Die I. Inj. in 2 Abteilungen von 4,61 u. 1,05 mgr. pro kgr. Die 2 Abteilung = dem Rest in Spritze und Canüle, der mit phys. Salzlösung nach ca. 1 min. nachgespült wurde.
ca. 70 Sec. nach Inj.	zw. 252 u. 230	34	19 schwächer	
ca. 1 Min. 40 Sec. nach Inj.	zw. 230 u. 218	21 unregelm.	15	
ca. 4 Min. nach Inj.	230 mittlerer	26 unregelm.	8	
ca. 10 Min. nach Inject.	220	35	10	
ca. 13 Min. nach Inject.	208	ca. 45	10	
Vor der 2 Inj. ca. 16 Min. nach 1 Inj.	108	ca. 42	9	
Zweite inject. 82,57 mgr. = 6,65 pro kgr. ca. 1 Min. 40 Sec. nach 2 Inj.	186	ca. 44	9	Eine Verlängerung der Exspirationsphase, die schon vorher angedeutet war, trat jetzt mehr und mehr hervor.
ca. 3 Min. nach 2 Inj.	150	28 unregelm.	3	
ca. 7 Min. nach 2 Inj.	106—98	17 unregelm.	3	

Von hier an fiel der Druck in etwa 3 Minuten zum Nullpunkt. Künstliche Atmung wurde eingeleitet, bevor die Respiration in völligen Stillstand eingetreten war. Thorax wurde geöffnet, das Pericard durchtrennt und das Herz massiert, das in Diastole still stand. Ein kurzdauerndes Muskelflimmern war der Erfolg.

Nr VIII. — Hund, 7,05 kgr. Chloroformnarcose; nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTRRIELLRR DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	114	23	10	
Erste Inj. 22,03 mgr. = 3,12 pro kgr. Dauer 4 Sec. nach ca. 30 Sec.	182	31	10 oberflächlich	Der Anstieg mit unregelm. kleinen Pulsen, dann folgen einige grosse Druckschwankungen. Langsamer Puls.
Nach ca. 2 Min.	höchster Stand 220 kurz zuvor 138	unregelm.	oberflächlich	
Nach 2 Min. 30 Sec.	zw. 197 u. 154	9 unregelm.	12	Plötzlicher Umschlag in schnellen kleinen Puls. Manometer folgt nicht genau.
Nach 3 Min. 30 Sec.	188	ca. 50	11	
Vor 2 Inj. ca. 13 1/2 Min. nach 1 Inj.	108	ca. 35 schwach undeutlich	8	
Zweite Inject. 27,38 mgr. = 3,88 pro kgr. nach ca. 27 Sec.	106	ca. 40	7 etwas tiefer	
ca. 1 1/2 Min. nach II.	102	ca. 38	7 etwas tiefer	Die Pulse wurden etwas unregelm. für einige Zeit, Gruppen von sehr kleinen raschen Pulsen wechselten ab mit etwas grösseren u. langsameren. Dann folgten langsame u. unregelm. Pulse zum Teil mit grosser Schlagweite.
ca. 10 1/2 Min. nach II vor III.	zw. 146 u. 98	13 unregelm.	8 schwächer	
Dritte Inject. 23,26 mgr. = 3,3 pro kgr. nach 1 1/2 Min.	114	24 unregelm.	8 sehr oberflächlich	Höchster Druck 166.
ca. 3 Min. nach III.	160	26	6	
ca 5 Min. nach III vor IV.	124	19 sehr unregelm.	5	
Vierte Inj. 66,91 = 9,49 mgr. pro kgr.				

Nach der letzten Injection wurde die Atmung allmählich seltener. Die Druckcurve ist grossen unregelmässigen Schwankungen unterworfen. Sie fällt in ca. 8 Min. nach der Injection erst unbedeutend, um dann rasch in nicht ganz 1 Minute den Nullpunkt zu erreichen. Der Puls war sehr unregelmässig. Mit dem plötzlichen Sinken des Drucks trat Respirationsstillstand ein. Künstliche Atmung, Vagotomie und Herzmassage erfolglos.

Nr IX. — Hündin, 6,7 kgr. Chloroformnarcose; nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	62	15	8	
Erste Inject. 10,76 mgr. = 1,6 pro kgr. Dauer 3 Sec.	registriert nicht	registriert nicht		
Nach ca. 2 Min.	114	10	10	
Nach ca. 8 1/2 Min. vor II.	96	34	10	
Zweite Inject. 13,87 mgr. = 2,07 pro kgr.	160 u. 126	11	12 oberflächlicher	grosse Pulse gefolgt bei kleinen.
Nach ca. 5 1/2 Min. vor III.	zw. 154 u. 116	10 unregelm.	12	
Dritte Inject. 19,125 mgr. = 2,85 pro kgr. nach 1 Min.	zw. 170 u. 136	10 etwas unregelm.	16	Coagulum in Canüle.
Nach 10 Min. vor IV.	92	26	4	
Vierte Inject. 23,96 mgr. = 3,57 pro kgr. nach 20 Sec.	zw. 140 u. 80	9 einige kleine Pulse	3	
30 Sec.	zw. 140 u. 82	7 grosse Schlagweite	3	
Nach 6 Min.	zw. 146 u. 102	12 unregelm.	4	
Nach 14 Min. vor V.	zw. 132 u. 96	17	3	
Fünfte Inject. 55,59 mgr. = 8,29 pro kgr. nach ca. 60 Sec.	zw. 96 u. 46	6 regelm. grosse Schlagweite	0 künstl. Atmung	Druck sinkt. Erholt sich jedoch wieder.
Nach ca. 6 Min.	zw. 136 u. 106	12	künstl. Atmung	
Nach ca. 20 Min.	64	19 klein		
Nach ca. 30 Min.	44	18		

In diesem Stadium thorax geöffnet und Herz blosgelegt. Es zeigte noch regelmässige schwache Contractionen, das Herz wird herausgenommen und die regelmässigen Contractionen dauern noch für eine kurze Zeit an, sie werden rasch unregelmässig, um schliesslich aufzuhören, während der Herzmuskel auf Reiz noch mit Contraction reagiert. Kurz zuvor war der linke Nervus ischiadicus freigelegt und elektrisch gereizt worden. Er reagierte gut.

Nr X. — Hund, 5,45 kgr. Chloroformnarcose; asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	90	19	9	
Erste Inj. 6,5 mgr. = 1.19 pro kgr. nach 50 Sec.	zw. 180 u. 152	10 grosse Schlagweite	10 oberfl. verl. Exspiration	Grosse Drucksschwankungen.
Nach ca. 2 1/2 Min.	zw. 220 u. 146	9 unregelm.	6	
Nach 5 1/2 Min. vor II.	zw. 166 u. 152	21 unregelm.	6	Nach ca. 4 1/2 Min. hörten die grossen Schwankungen plötzlich auf. Die Pulsfrequenz stieg.
Zweite Inject. 8,42 mgr. = 1.54 pro kgr. nach 30 Sec.	zw. 166 u. 142	20 unregelm.	6	
Nach 2 1/2 Min.	zw. 190 u. 162	10 sehr unregelm.	7	Von diesem Höhepunkt allmählicher Fall des Drucks. Die Pulse wurden viel schneller, registrierten undeutlich ca. 25—30 in 10 Sec., Druck zw. 136 u. 130. 130 am Ende der 10 Sec.
ca. 8 Min. nach II vor III.	98	12 regelm.	2	
Dritte Inject. 13,09 mgr. = 2,4 pro kgr. 4 Min. nach III vor IV.	84	12 regelm.	7 resp. zur 1/2 Min. registriert nicht	
Vierte Inject. 15,25 mgr. = 2,79 pro kgr. nach 2 Min.	zw. 86 u. 70	13	gelegentlicher krampfhafter Atemzug	
Nach 3 1/2 Min.	62	19 unregelm.	0	
Nach ca. 4 Min.	64	24	0	Künstl. Atmung.
6 Min. nach Inject.	zw. 164 u. 172	20	Künstlich	
9 Min. nach Inject.	zw. 160 u. 148	ca. 24 undeutlich	2 spontan	

Die Atmung besserte sich. ca. 13 Min. nach der letzten Injektion trat die Druckcurve in ein Stadium grösserer Schwankungen ein, ohne dass sich jedoch ein bedeutenderes Absinken bemerkbar machte. Der Versuch wurde aus aüsserem Anlass unterbrochen.

Nr XI. — Hund, 14 kgr. Aethernarcose. Nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	120	29	6	
Inj. 30 mgr. = 2,14 pro kgr.	zw. 180 u. 150	11 grosse Schlagweite	6	
	hochster 196 tiefster 156	11	7 dann kurze Pause	

Der Druck stieg unmittelbar nach der Injection auf 202, um dann mit einigen grossen langsamen Pulsen etwas abzufallen, dann stieg der Druck mit etwas weniger grossen und etwas rascheren Pulsen ziemlich gleichmässig an. Jetzt wurden die Vagi durchgeschnitten, worauf der Schwimmer und alles Quecksilber aus dem Manometerrohre geschleudert wurde. Bevor die Arterie abgeklemmt werden konnte, hatte das Tier einen ziemlich bedeutenden Blutverlust erlitten. Die Respiration persistierte für eine kurze Zeit mit tiefen Atemzügen. Exitus.

Nr XII. — Hund, 4,88 kgr. Aethernarcose; nicht asphyctisch vor dem Experiment.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	124	25	14	
Erste Inj. 175 mgr. = 35,8 pro kgr. Dauer 1 1/2 Min.	10 Sec. nach Beginn der Inj. zw. 224 u. 184	19	Manometerfeder interfiert oberflächliger	
50 Sec. nach Beginn	Manometerfeder über Papier			
4 1/2 Min.	184	38	8	
5 1/2 »	176	33	3	
6 »	170	34	1	
7 1/2 »	160	31	1	Die Respiration steht still.
11 »	40	18	0	künstl. Atmung. Druck steigt.
19 »	zw. 134 u. 82	13 unregelm.	4 spontan	
19 1/2 »	zw. 136 u. 78	14	5	
21 1/2 »	zw. 130 u. 80	12	5	
23 Min. vor II.	zw. 138 u. 94	14	registriert nicht	
Zweite Inject. 92,7 mgr. = 18,99 pro kgr. Dauer 2 1/4 Min. ca. 3 Min. nach Beendigung	zw. 118 u. 80	16	0	7 Resp. in 1 Min. unregelm.
5 Min. nach II. Inj. vor III. Inj.	zw. 110 u. 86	13	0	
Dritte Inj. 82,5 mgr. = 16,9 pro kgr. Dauer 7 Sec.				

Der Druck fällt in 4 Min. zum Nullpunkt. Die Respirationsfrequenz betrug in einer Minute, in der der Druck von 50 auf 20 fiel, 5. Die künstliche Atmung und Herzmassage hatten keinen Effekt.

Nr XIII. — Hund, 8,82 kgr. Aethernarcose. Leicht asphyctisch vor dem Experiment. Atropin.

EPINEPHRINSULFAT	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	116	28		
Nach Atropinject.	144	25		
8 Inj. kleiner Dosen vor der 1 Inject.	152	23	10	
Inj. 132,24 mgr. = 14,99 mgr. pro kgr. Dauer 75 Sec. 50 Sec. nach Inj.	252—244	37	7	
Nach 2 1/2 Min.	226—210	39	0	
Nach 3 Min. 20 Sec.	128—116	38	0	Künstliche Atmung.
8 Min.	mittlerer 56	21		
13 »	56	21		

Nach 25 Min. wurde die künstliche Atmung unterbrochen, worauf der Druck sank, um sich jedoch auf Wiedereinsetzen derselben wieder zu erheben und zwar höher als zuvor. Er stieg auf 132, um sich für etwa 5 min. auf dieser Höhe zu erhalten, während die Pulsfrequenz ungefähr dieselbe blieb. Jetzt wurde die künstliche Atmung wieder unterbrochen, der Druck stieg zunächst, fiel dann allmählich ab. Wiedereinsetzen der künstlichen Atmung steigerte ihn abermals. Nun wurde die Atmung wieder ausgesetzt, der Druck stieg allmählich auf 230 um dann in etwa 3 Min. auf den Nullpunkt zu sinken, kurz zuvor wurde die künstliche Atmung wieder eingeleitet; aber sie war nicht mehr im Stande den Druck zu heben. Etwa 52 min. nach der Injection exitus.

Nr XIV. — Hündin, 5,64 kgr. Keine Narcose 17,76 mgr. = 3,14 mrg. pro kilogr. Dauer ca. 1 Minute.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	34 in 15 Sec.		
Nach Injection	60 unregelm. in 15 Sec.	oberflächlich, rapid.	Erbrechen.
Etwas später	16 regelm.		Pupillen dilatiert. Conjunctivae und Maul nicht besonders bleich.
30 Min.	18 Herzschläge in 15 Sec. sehr unregelm. in Gruppen von 3—5	5 in 15 Sec.	Reagiert auf Reize. Geht etwas herum. Gang wie eines schwer betrunkenen, zieht die hinteren Extremitäten nach.
35 Min.	10 in 15 Sec. für 5 Sec. manchmal kein Puls	3 in 15 Sec. Steht still für einige Zeit in Inspirationsstellung	Reagiert auf starke Reize. Pupillen weit. Kann weder gehen noch stehen. Völlig schlaff. Kopf weit nach hinten gezogen, gedreht. Streckt sich hier und da mit Zurückziehen des Kopfes.

Nach einigen Minuten konnte der Puls nich mehr gefühlt werden, die Atmung stand nach einigen seltenen krampfhaften Zügen still. Künstliche Atmung. Herzmassage, nach welcher das Herz für eine kurze Zeit mit 21 unregelmässigen Pulsen in 15 Secunden schlug. Exitus nach 45 Minuten.

Nr XV. — Hund, 5,38 kgr. Keine Narcose 10,76 mgr. = 2 mgr. pro kgr. Dauer ca. 1 1/2 Minute.

Unmittelbar nach Injection Erbrechen. Kann weder stehen noch gehen. Völlig schlaff. Rapider Puls. Oberflächliche rapide Respiration. Krampfhafte Bewegungen. Nach etwa 30 Min. exitus, die Respiration hörte zuerst auf.

Nr XVI. — Hund, 6,73 kgr. Keine Narcose 16,617 mgr. = 0,99 mgr. pro kgr. Dauer 1 Minute.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	30 in 15 Sec.		Die Atmung wurde noch, während die Injection ausgeführt wurde, rapid und oberflächlich. Unmittelbar nach Inj. Erbrechen.
Nach 13 Min.	21 in 15 Sec. ziemlich schwach	25 in 15 Sec. oberflächlich	Reagiert gut auf Reize. Geht herum aber ziemlich schwach besonders in hinteren Extremitäten.
22 Min.		rapide, oberflächl. ca. 60—70 in 15 Sec.	Geht umher etwas schwächlich.
2 h.	26 in 15 Sec. sehr unregelm.	6—7 in 15 Sec. Exspiration verl.	Hat mehrere Male erbrochen

Am nächsten Morgen war sehr wenig mehr zu bemerken an dem Hunde, er war nicht ganz so lebhaft wie zuvor, frass nichts. Nach weiteren 24 h. scheinbar völlige Restitutio ad integrum.

Zunachst haben wir 5 Fälle (N° 10, 4, 2, 1 und 3), in denen die Tiere vor der Injection absichtlich einer Chloroformasphyxie ausgesetzt gewesen waren. Die ersten Dosen bewegten sich zwischen 1,19 und 3,6 pro kgr. In N° 1 und 2 trat der Tod schnell ein, bei Dosen von 2,83 und 2,3 pro kgr. (z. B. Curve I).

Dass jedoch diese Dosen nicht absolut notwendig den unmittelbaren Tod unter den gegebenen Umständen herbeiführen müssen, lehrt N° 3, wo allerdings die erste Dosis der unmittelbar tötlichen sehr nahe zu liegen scheint, jedoch gelang es hier das Tier wiederzuleben und zwar mit denselben Mitteln, die in N° 1 und 2 durchaus erfolglos geblieben waren. Für diese Serie darf wohl angenommen werden, dass unter den obwaltenden Bedingungen die unmittelbar tötliche Dosis zwischen 2 und 4 mgr. pro kgr. Tier liegt. Von Interesse ist der Umstand, dass die Atmung, in diesen Fällen zur Zeit des plötzlichen Sinkens des Blutdrucks fortging.

N° 9 und 6 waren nicht asphyctisch vor dem Experiment. In N° 6 betrug die erste Dosis, die nicht im Stande war den unmittelbaren Tod zu veranlassen, 4,95 mgr. pro kgr. Diese Thatsache scheint darauf hinzudeuten, dass bei völlig intactem Herz und Atmung, die unmittelbar tötliche Dosis höher liegen muss und zwar, wie N° 7 und 12 indicieren, um ein bedeutendes, vorausgesetzt, dass unter solchen Bedingungen das Ende überhaupt unvermittelt eintritt. Die letzterwähnten grossen Anfangs-

dosen, waren nach einiger Zeit von weiteren Injectionen gefolgt. Es wäre jedoch voreilig zu schliessen, dass sie nicht genügt hätten, nach einiger Zeit ihre tötliche Wirkung zu entfalten. So sehen wir in N° 4 45 Minuten nach der zweiten Injection plötzlich das Ende eintreten. Die Experimente N° 14, 15 und 16, die vorgenommen wurden, um einiges Licht auf diese Frage zu werfen, sind von grösserer Bedeutung.

Die Tiere erhielten unter den notwendigen Cautelen resp. 3, 14, 2 und 0,99 mgr. pro kgr. vermittelst einer Pravazspritze mit feiner Nadel direct in die rechte Femoralvene, wobei von jeder Narcose Abstand genommen wurde. N° 14 und 15 erlagen nach 45 resp. 30 Minuten den gegebenen Mengen, während N° 16 dauernd am Leben blieb. Je nach dem Effekt der wiederholten Injectionen auf die Steigerung des Blutdrucks zerfallen unsere Fälle in zwei Gruppen, von denen in der einen, die N° 3, 5, 7 und 12 einschliesst, der Druck nicht mehr über das Niveau steigt das er vor der jemaligen Injection erreicht hatte. Es ist jedoch zu bemerken dass nur in N° 12 der mittlere Druck vor der zweiten Injection unter den normalen fiel, während in N° 5 und 7 der Druck vor den wiederholten Injectionen die Norm noch nicht erreicht hatte, besonders in N° 5 war der Druck vor der zweiten Injection noch sehr hoch. N° 3 ist dieser Gruppe zugezählt, obwohl nach der 5. Injection von 24,02 mgr. pro kgr. der Druck noch einmal über sein Niveau vor der Injection anstieg. Der Anstieg vermochte aber nicht den Druck auch nur annährend der Norm zu nähern.

Es wurde darauf hingewiesen, dass in den Fällen, in denen einer ersten grossen Dosis eine oder mehrere andere folgten und zwar meist in steigender Menge, diese erste Dosis wahrscheinlich genügend gewesen wäre das Ende herbeizuführen. Um so auffalender war es, dass wie Z. B. in N° VI. selbst eine letzte Dosis von 14,86 pro kgr. scheinbar nicht im Stande war den Eintritt des Todes wesentlich zu beschleunigen. Angesichts der Erfahrungen, die Vincent (l. c.) mit wiederholten Injectionen gesammelt hat, wobei er fand dass eine anfängliche Dosis von Nebennierenextract, die nicht im Stande war das Tier zu töten, eine partielle Immunität inaugurierte, so dass im weiterem Verlaufe grössere Dosen nötig waren, um einen gewissen Symptomencomplex in Erscheinung treten zu lassen oder das Ende zu verursachen, könnte daran gedacht werden, dass eine Dosis, die zu klein ist, um unmittelbar zu töten, einen gewissen Grad von Tolerenz etablierte. Viel augenscheinlicher, als in Vincent's Experimenten, tritt in denen Cybulski's (1) eine Gewöhnung zu

(1) Wiener med. Wochenschrift. 1896, p. 255.

Tage, der nach einigen ersten Gaben bei intravenöser Injection die Wirkung allmählich minder auffällig werden sah. Dann konnte er die Dosis ungescheut vergrössern. Von den Tieren, (Kaninchen, Katzen, Hunde), an denen er seine Versuche ausstellt zeigte sich ein Hund ganz besonders widerstandsfähig. Die Thatsache, dass in diesen Fällen die Tiere schliesslich sehr grosse Dosen überlebten, verursachten CYBULSKI die von GLUZINSKI l. c. behauptete hochgradige Giftigkeit der Extracte in Zweifel zu ziehen. Uebrigens ist das Eintreten einer gewissen Toleranz bei Injection von Organextracten nicht auf den Nebennierenextract beschränkt. So berichtet HOWELL(1) annlässlich seiner Versuche mit Extracten des infundibularen Teiles der Hypophysis das Eintreten eines gewissen grades von Gewöhnung.

Unsere Versuchsanordnung erlaubt es nicht, definitive Schlüsse nach dieser Richtung hin zu ziehen und wir müssen uns mit dem Hinweis auf die Möglichkeit eines gewissen Grades einer rasch eintretenden Toleranz begnügen.

OLIVER und SCHÄFER l. c. SYMONOWICZ(2), LANGLEY(3), LANGLOIS(4), BORUTTAU(5), CYON(6), BIEDL und REINER(7) haben neben anderen die nach den Extractinjectionen eintretende Verlangsamung des Pulses hervorgehoben, während GERHARDT l. c. dasselbe Phänomen nach Suprarenininjectionen beobachtete. Dieses Vagusphänomen ist abgesehen von den meisten der unmittelbar tötlichen Fällen und solchen in denen die Vagi zuvor gelähmt sind, eine fast constante Erscheinung und wird wohl übereinstimmend auf centrale Reizung zurückgeführt. In unserer Reihe dürfte dies von N° 11 illustriert werden. Dass diese Vagusreizung gesetzmässig nur in den aufsteigenden Schenkel der Curve fällt, wie von CYON angiebt, oder nur auf der Höhe des Drucks eintritt, wie BIEDL u. REINER für die intravenöse Injection behaupten, konnten wir ebensowenig wie GERHARDT bekräftigen. So sehen wir z. B. in N° 3 die Vagusreizung unmittelbar nach der Injection einsetzen, während in N° 4 und 8 der Pulsverlangsamung eine Beschleunigung voranging, wie es auch von anderer Seite beobachtet wurde und die in N° 7 sogar im Höhepunkt der

(1) Journal of experimental Med. Vol. III, N° 2, 1898.

(2) PFLÜGER's Archiv. Bd. 64, S. 97.

(3) Journal of Physiol. Vol. 27.

(4) *Les capsules surrénales.* Paris, 1897 (Félix Alcan).

(5) PFLÜGER's Archiv. Bd. 78, S. 97.

(6) PFLÜGER's Archiv. Bd. 74, S. 97.

(7) PFLÜGER's Archiv. Bd. 73, S. 315.

Druckcurve sich geltend machte, wo in den meisten Fällen allerdings die Pulsverlangsamung vorherrscht. Einigemale wurde diese Periode für einige Secunden von unregelmässigen etwas rascheren Pulsen unterbrochen, wobei der Druck während dieser Unterbrechung fiel. N° 6 ist ein Beispiel, wie die Pulsverlangsamung trotz allmählichem Absinken des Drucks für geraume Zeit fortbestehen kann. N° 13 illustriert die vielfach gemachte Beobachtung, dass bei gelähmten oder durchschnittenen Vagi die Pulsverlangsamung ausbleibt und eine Beschleunigung an ihre Stelle tritt. Es bleibt noch zu erwähnen, dass im Anstieg der Druckcurve der Puls sehr unregelmässig und klein sein kann. Mit Erreichung einer gewissen Druckhöhe können neben der Unregelmässigkeit des Pulses grosse ebenfalls unregelmässige Druckschwankungen auftreten. (Curve II.) Die Pulsverlangsamung, die häufig gegen das Ende zu (z. B. N° 7) eintritt ist wohl auf andere Ursachen als Vagusreizung zurückzuführen, wie übrigens die gänzlich effectlose Durchschneidung und Reizung der Vagi in N° 6 lehrt. Einige unserer Druckcurven erinnern in ihrem Endstadium lebhaft an das von Digitalis- oder Aconitcurven. Nach der Pulsverlangsamung sah von Cyon l. c. eine Beschleunigung eintreten, die meist bis zum Ende des Versuches andauerte. Für diese Beschleunigung macht er, wie später Gerhardt l. c. für die seine Vaguspulse unterbrechende Steigerung der Pulzfrequenz, eine Reizung der Acceleratorennerven verantwortlich. Cybulski l. c. lenkt die Aufmerksamkeit auf die eintretende Paralyse der Vaguscentren, und in dem Masse als immer grössere Mengen injiciert wurden, sah er auch die Erregbarkeit der peripheren Vagusstümpfe bis zum erlöschen abnehmen. Langley l. c. spricht in seinen Versuchen von vorübergehender Vagusparalyse. Eine solche vorübergehende Pulsbeschleunigung sehen wir in N° 4. Verhältnissmässig undeutlich ist die Steigerung der Pulsfrequenz in N° 12, markant hingegen in N° 5, 6, 7, 8. Es ist zu bemerken, dass das Manometer häufig nicht im Stande war den rapiden Pulsen zu folgen. Der Uebergang von dem langsamen Puls zu der hohen Pulsfrequenz findet manchmal mehr allmählich, manchmal in abrupter Weise statt (siehe Curve II). Es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass eine Paralyse der Vagi hier ins Spiel tritt. In wie weit die Acceleratoren an der Beschleunigung beteiligt sind, können wir nicht entscheiden. Nach den Resultaten, die von Cyon und besonders Hunt(1) nach Injectionen von Nebennierenextracten erhielten, ist eine Acceleratorenwirkung sicherlich nicht ohne weiteres von der Hand zu

(1) American Journal of Physiology, vol. II, 1899, p. 417.

weisen. In N° 14, 15 und 16, deren Blutdruck nicht registriert wurde, traten die Erscheinungen der Pulsverlangsamung oder Beschleunigung weniger deutlich auf; nur N° 15 hatte einen rapiden Puls.

Neben dem Einfluss der Nebennierenextracte auf Blutdruck und Puls ist ihre Wirkung auf die Atmung von den meisten Untersuchern festgestellt.

LANGLEY fasst die Resultate dahin zusammen, dass im Gefolge der Injection die Atmung vorübergehend oberflächlicher wird oder stillsteht. Nach wiederholten Injectionen soll die Wirkung unbedeutend werden. Hierbei erscheinen aber die Beobachtungen der Autoren, die eine viel bedeutendere Wirkung auf die Respiration constatierten, nicht gebuehrend gewürdigt. So hat z. B. ABEL (l. c. Zeitschrift f. phys. Chem.) sein Epinephrin direct als ein Gift bezeichnet, welches das Atmungscentrum lähmt. (In seinen Versuchen bediente er sich des damals Epinephrinhydrochlorat bezeichneten Salzes, das jedoch nach späteren Untersuchungen (1) als Monobenzoylepinephrinhydrochlorat aufzufassen ist.) Ausserst markant tritt die Lähmung der Atmung in N° 13 hervor, wo die lang fortgesetzte künstliche Atmung die spontane Respiration nicht mehr in Gang zu setzen vermochte. Ebensowenig gelang dies in N° 3, wo der dauernde Atemstillstand nach der 2. Injection, noch in N° 9 wo er nach der 5. Injection eintrat. Vorübergehender Stillstand der Atmung wurde in N° 4, 6, 10 und 12 beobachtet, wobei zu bemerken ist, dass nur in N° 4 die wiederholte Injection ohne Wirkung blieb, während in den anderen Fällen die der ersten folgenden Dosen ihren Einfluss auf die Atmung nicht verhehlen. Im allgemeinen wurde die Atmung nach der ersten Injection, manchmal nach einer kurzen Periode der Vertiefung und Beschleunigung, oberflächlicher während ihre Frequenz fortschreitend abnahm. Eine Verlängerung der Exspirationsphase, die auch in anderen Experimenten gelegentlich zum Vorschein kam, kam besonders in N° 7 in allmählicher Zunahme zum Ausdruck.

Von den Symptomen, die in N° 14, 15 und 16 sich zeigten, ist Erbrechen das konstanteste, es erfolgte fast unmittelbar nach der Injection. In N° 14 und 15 machte sich sofort eine hochgradige Prostration geltend, N° 14 zeigte ausgesprochenen Opisthotonus. In N° 16 zeigte sich ebenfals eine hochgradige Schwäche, die jedoch verhältnismässig bald vorüberging, der Hund nahm keine Nahrumg am nächsten Tage und war etwas stumpf, um sich dann rasch völlig zu erholen.

---

(1) JOHNS HOPKIN'S Hospital Bulletin. Vol. XII, Nov. 1901.

Intraperitoneale Injection.

Intraperitoneale Injectionen von Epinephrin wurden in grösserem Maassstabe von HERTER und RICHARDSON l. c. und HERTER l. c. vorgenommen, gelegentlich ihrer Versuche über die ihnen folgende Glycosurie. Unsere Versuche erstreckten sich auf 11 Hunde.

Nr I. — Hund, 8,8 kgr. Epinephrinsulfat. 330,6 mgr. = 37,56 pro kgr.

Die Injection erstreckte sich auf 15 Min. 7 Min. nach Beendigung Erbrechen. Nach 35 Minuten reagierte der Hund nur noch auf stärkste Beizung (starker Druck der Pfote). Die Respirationsfrequenz war 26 in 1 Min. Nach etwa 3—4 Atemzügen kam ein krampfhafter mit Verlängerung der Exspiration. Manchmal stand die Atmung still für einige Zeit. Der Hund lag auf der Seite mit ausgestreckten steifen Extremitäten. Aufgerichtet bleibt er stehen, hält die Extremitäten steif und die Hinterfüsse weit auseinander. Kann gehen mit steifem unsicheren Gang, wobei die Vorderfüsse sich manchmal kreuzen. Wiederholtes Erbrechen. Später stellte sich die Reaction auf Reize wieder her, er folgt Gegenständen mit seinen Augen. Die Steifigkeit der Glieder hat ebenfalls nachgelassen. Am nächsten Morgen war beinahe völlige Wiederherstellung eingetreten.

Nr II. — Hund, 4,25 kgr. 40 mgr. = 9,41 pro kgr.

Erbrechen nach 13 Min. Nach 15 Min. kann der Hund gehen. Reaction auf Anruf und Reizung gut. Am nächsten Morgen wurde das Tier tot aufgefunden.

Nr III. — Hündin, 4,6 kgr. 34,67 mgr. = 7,53 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 25 Min.	40 in 30 Sec.		Reagiert gut. Bellt und stöhnt als ob er Schmerzen hätte. Sehr ruhelos. Mehrfaches Erbrechen.
50 Min.		50 in 30 Sec. schneller als zuvor	Sehr ruhelos. Dreht sich auf dem Boden. Das stöhnen und bellen hält an.
55 »		38 in 30 Sec.	
61 »	ca. 120 in 30 Sec.	33 in 30 Sec.	Puls schwer zu zählen, hier und da deutlichere Schläge, Versucht zu gehen, fällt.
71 »	ebenso	33 in 30 Sec. unregelm.	Etwas Blut vom Maul wahrscheinlich vom heftigen kauen der Kette.
78 »	ebenso	28 in 30 Sec. unregelm.	Aufgerichtet steht und geht, fällt bald.
87 »	ebenso	18 in 30 Sec. unregelm.	Berührung des hinteren Teils des Rückens u. des Abdomens scheint schmerzhaft. Schnappt.
2 h. 20′	ebenso schwächer	11 in 30 Sec.	
2 h. 45′	ebenso	18 in 30 Sec. unregelm.	
3 h.	Puls u. Herzschlag nicht zu fühlen	18 dann in gelegentl. Zügen	Reagiert nicht mehr, selbst nicht auf stärkste Reizung. Leichte Krämpfe der Extremitäten.

Nach 4 h. 30 Min., exitus.

Nr IV. Hündin, 6,85 kgr. 43 mgr. = 6,27 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 20 Min.	28 in 30 Sec.		Mehrfaches Erbrechen.
1 h. 40′	60 in 30 Sec. Unregelm.	20 in 30 Sec. ziemlich oberflächlich	Ruhelos.
3 h.	73 in 30 Sec.		Wiederholtes Erbrechen. Reagiert gut. Etwas spastischer Gang. Hinterfüsse etwas schwach.
3 h. 35′	80 in 30 Sec.	15	
4 h. 35′			Blutige Diarrhoe.

Wird am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr V. — Hund, 8,75 kgr. 76,75 mgr. = 4,2 pro kgr.

Einige Min. nach der Injection erfolgte mehrfaches Erbrechen. Nach etwa 20 Minuten dreht sich der Hund in einem Anfall unter Stöhnen. Das Herz schlägt rasch und kräftig, später etwas langsamer. Die Spannung der Arterien ist hoch. Respir. 23 in 10 Sec. Nach 1 h. 15 Min. geht im Zimmer herum, legt sich häufig nieder. Wiederholtes Erbrechen. Reagiert nur auf starke Reizung. Nach 3 h. 25 Min. wird der Puls sehr unregelmässig gefunden. Erhält 3 mgr. Atropinsulfat subcutan, ohne eine wesentliche Aenderung herbeizuführen. Nach 4 h. 35 Min. zu schwach um zu stehen. Blutige Diarrhoe.

Am nächsten Morgen tot.

Nr VI. — Hündin, 8 kgr. 33,6 mgr. = 4,2 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 40 Min.	22 in 30 Sec. regelm. kräftig	19 in 30 Sec.	Wiederholtes Erbrechen.
1 h. 10′	26 in 30 Sec.		Steht auf und geht, doch nur für kurze Zeit. Starke Salivation.
1 h. 25′	32	19	Wiederholtes Erbrechen. Hinterfüsse scheinen etwas steif.
2 h.	32 unregelm.	23	Schleimhaut des Mundes sehr bleich. Hat bisher auf Reizung reagiert, thut es jetzt nicht mehr. Blutige Diarrhoe.

Am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr VII. — Hund 14,85 kgr. 62,37 mgr. = 4,2 pro kgr.

Verträgt die Injection sehr gut. Keine Aenderung der Atmung. Trinkt viel Wasser und erbrecht dann. Ist etwas ruhelos. Nach ca. 1 h. 58 Puls 30 Sec. regelmässig.

Am nächsten Tag erscheint etwas schwach. Verweigert Nahrung, trinkt viel Wasser.

Am nächsten Tag hat keine Nahrung genommen. Hat viel von seiner Lebhaftigkeit eingebuesst. Blutige Diarrhoe. Der Hund geht jetzt rasch seiner Genesung entgegen.

Nr VIII. — Hündin, 6,3 kgr. 20 mgr. = 3,17 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 50 Min.	40 in 30 Sec. unregelm.	13 in 30 Sec.	Nausea. Gelegentlich spastisches Ausstrecken der Glieder. Hinterfüsse schwach.
1 h. 15′	48		Ruhelos, stöhnen. Kann sich nicht auf Hinterfüssen aufrichten.
2 h. 20′	60		Blutige Diarrhoe.
3 h.	60 in 30 Sec.		Reagiert gut. Steht auf, aber sinkt bald in den Hinterfüssen.

Am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr IX. — Hündin, 6,6 kgr. 21,15 mgr. = 3,17 pro kgr.

Wiederholtes Erbrechen, in den nächsten 2 3/4 Stunden. Starke Salivation. Der Puls war immer leicht unregelmässig, hatte um diese Zeit eine Frequenz von 60 in 30 Sec., während die der unregelmässigen krampfhaften Atmung ca. 15 in 30 Sec. betrug. Der Hund wurde mehr und mehr apathisch. Puls und Respiration zeigten keine wesentlichen Aenderungen. Nach etwa 6 Stunden wurde ein Katheter ins Rectum eingeführt, durch den flüssiges blutiges Material entleert wurde.

Am nächsten Morgen war der Hund tot.

Nr X. – Hündin, 7,9 kgr. 21,66 mgr. = 2,74 pro kgr.

Keine Störung der Sensibilität. Nach etwa 50 Min. war die Frequenz des unregelmässigen Pulses 40 in 30 Sec. Der Hund war schwach und etwas steif, besonders in Hinterbeinen. Steht nicht allein auf und wenn aufgerichtet legt sich bald, oder besser sinkt nieder. Hinterfüsse besonders schwach. Nach 1 h. 40 Min. geht im Zimmer umher, setzt sich häufig. Nach 1 h. 50 Min. wiederholtes Erbrechen. Kann gehen, etwas schwach. Blutige Diarrhoe.

Am nächsten Morgen tot gefunden.

Nr XI. — Hündin, 11,25 kgr. Aethernarcose.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
	120	31 in 10 Sec.	9 in 10 Sec.	
Inj. 165 mgr. = 14,66 pro kgr. in 3 Abteilungen ca. 3 1/2 Min. nach letzter Injection.	126	36	12	
Nach ca 15 Min.	182	42 mittlere Schlagweite	12 Exsp. etwas verlängert	
ca. 25 Min.	190	31	17	
ca. 27 »	196			
ca. 39 »	190	31	14	
ca. 56 »	zw. 180 u. 154	27 unregelm.	13	
	170	24 regelmässig	18	1. Vagus gereizt.
ca. 71 »	190	ca. 43 Manom. folgt nicht.	13	
84 Min.	200	ca. 45	10	Nach durchschneidung der Vagi.
Vor Vagusreizung nach ca. 96 min.	194	ca. 46	12	
Während Vagusreizung	178	31	11	Zunächst war der Druck auf 140 herabgesunken fur etwa 1-2 Sec.
97 Min.	190	ca. 46	13	
ca. 97 1/2 Min.	184	ca. 46	14	
110 Min.	zw. 144 u. 140	36 in 8 Sec.	5 in 8 Sec.	
Centrale Vagusreizung	zw. 142 u. 134	36 in 8 »		

Der Druck sank allmählich, während der Puls zunächst in seiner Frequenz nicht wesentlich beeinträchtigt wurde. Nach etwa 17 Min. wurde der Puls langsamer, um nach etwa 27 Min. aufzuhören, während der Druck zum Nullpunkt fiel. Die Atmung wurde allmählich langsamer und oberflächlicher mit Verlängerung der Exspirationsphase. Künstliche Atmung und Herzmassage waren erfolglos. Periphere Reizung des linken Vagus übte keinen Einfluss aus; die Reizung des rechten peripheren Vagus verlor erst ca 30 Min. nach der Vagotomie ihren Effect.

Nach einer Dosis von 14,66 mgr. pro kgr. stieg der Druck in No 11 langsam an, um seinen Höhepunkt ca. 27 Min. nach der Injection zu erreichen. Die Injection erfolgte in 3 Abteilungen, wobei jeder Einstich

eine leichte Blutdrucksenkung verursachte. Mit dem Ansteigen des Drucks stieg die Pulsfrequenz, um für eine gewisse Zeit eine maximale Höhe zu bewahren. Auf der Höhe des Drucks und etwas zuvor war die Pulsfrequenz gleich der vor der Injection. Etwas später nahm unter allmählichem Sinken des Drucks die Pulsfrequenz etwas ab, um dann gradatim in eine rapide überzugehen. Damit erfolgte ein erneutes Ansteigen des Drucks. Jetzt wurden die Vagi durchtrennt, worauf der Druck noch etwas stieg und die Frequenz des Pulses vielleicht noch etwas zunahm. Die electrische Reizung des rechten peripheren Vagusstumpfes rief eine Reaction hervor, während die des linken ohne jede Wirkung blieb, nachdem der linke Vagus vor der Durchschneidung gut reagiert hatte. Wir vermissen in diesen Experimente jede deutliche Vagusreizung im Gefolge der Injection. Die Respiration vermehrte ihre Frequenz nach der Injection und sie fiel erst nach etwa 2 Stunden unter die der Norm, um dann mit dem Sinken des Drucks allmählich immer langsamer zu werden mit Verlängerung der Exspirationsphase.

HERTER giebt als tötliche Dosis 10—12 c.c. einer 0,1 %-Lösung für Hunde von 5—8 kgr. entsprechend ca. 0,5—0,8 mgr. pro kgr. Unsere Dosen lagen demnach bedeutend über der letalen. Um so auffallender war es dass N° 7 mit einer Dosis von 4,2 mgr. pro kgr. sich erholte. Unsere Dosen schwankten zwischen 14,66 und 2,74 mgr. pro kgr. Nr 1 erhielt alkaloidartiges Epinephrinsulfat und überlebte eine Gabe von 37,56 mgr. pro kgr. Unglücklicherweise konnte die Zeit nach welcher die Tiere erlagen, nicht festgestelt werden, mit Ausnahme von Nr 3; hier erfolgte der Tod nach 4 1/2 Stunde. Keines der Tiere jedoch lebte 24 Stunden. Die Beobachtung der Atmung war erschwert durch das wiederholte Erbrechen. Im allgemeinen war die Respiration sehr unregelmässig, manchmal beschleunigt, dann verlangsamt bis zu kürzeren oder etwas längerem Stillstand, vorzugsweise wie es schien in Exspirationsstellung, wie auch eine Verlängerung der Exspirationsphase zeitweise deutlich hervortrat. Ebenso unregelmässig, als die Frequenz der Atmung war ihre Tiefe, indem oberflächliche und tiefe Respiration in regellosen Perioden miteinander abwechselten. Der Puls zeigte weder bedeutende Verlangsamung noch Beschleunigung, nur in Nr 3 war die letztere deutlich ausgesprochen. Zumeist war der Puls unregelmässig in Rhythmus und Stärke. Von Interesse ist, dass in Nr 3 bei unfühlbarem Pulse die Atmung noch für eine geraume Zeit, wenn auch nur in gelegentlichen krampfhaften Zügen fortbestand. Im übrigen decken sich die Symptome mit denen von HERTER kurz und präcise beschriebenen. Nach einer Periode von etwa

20–30 Min. in der das Tier sehr aufgeregt ist, folgt eine solche der Ruhelosligkeit von etwa einstündiger Dauer, worauf eine tiefe Prostration eintritt. Wiederholtes Erbrechen sowie blutige Diarrhoe sind gewöhnliche Erscheinungen. Diese Aufregung und Unruhe kam bei unseren Hunden wohl in Folge der grossen Dosen weniger zur Geltung. Das Eintreten der blutigen Diarrhoe wurde am frühsten nach 2 Stunden 20 Min. gesehen. In einigen unsere Fälle wurde eine auffällige Abkühlung der Tiere bemerkt.

Subcutane Injection.

Die Giftwirkung von Nebennierenextract nach subcutaner Injection wurde besonders von GOURFEIN l. c. betont, während von FÜRTH (l. c. Zeitschr. f. phys. Ch.) die Toxicität der von ihm isolierten Substanz demonstrierte. Unsere Versuche erstreckten sich auf 9 Hunde, denen eine Lösung von Epinephrin an verschiedenen Stellen subcutan injiciert wurde. Diese Methode unterstützt, wie MELTZER(1) gezeigt hat, die Resorption von subcutan injicierten Substanzen wesentlich.

Nr I. — Hund, 9,55 kgr. 513,1 mgr. = 53,72 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	30 in 15 Sec.		
Unmittelbar nach Injection	24 hohe Spannung		
15 Min.	ca. 40 in 15 Sec. manchmal für einige Zeit so schnell dass nicht möglich zu zählen	44 in 15 Sec. oberflächlich	Kann nicht stehen. Pupillen dilatiert. Reagiert auf Reize.
ca. 25 Min.	ca. 40 in 15 Sec. mit denselben Unregelmässigkeiten	ebenso	Fällt wenn aufgerichtet. Schlaff. Reagiert auf Reize.
ca. 30 Min.	ca. 41 in 15 Sec. steigende Unregelmässigkeit	krampfhafte Atmung	Reagiert nur auf sehr starke Reize. Stechen mit Nadel keine Reaction.
ca. 35 Min.	ca. 11 in 15 Sec. schwach unregelm. manchmal viel schneller	4—6 oberflächl. Züge in 1 Min.	Nach etwa 24 sehr unregelm. schwachen Pulsen folgen einige starke Herzschläge.
40 Min.	46 unregelm. in 30 Sec. im ganzen schwächer manchmal kaum zu fühlen	0	Tractionen der Zunge. Schwingen.
45	0	0	Exitus.

(1) Journal of Experimental Med. Vol. 5, p. 646.

Nr II. — Hündin, 6,44 kgr. 240 mgr. = 37,26 pro kgr. Aethernarcose.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	122	26	16	
Injection 240 mgr. = 37,26 pro kgr. Dauer 5 Min. in verschiedene stellen 45 Sec. nach Beginn	zw. 200 u. 148	22	16 etwas oberflächlicher	
Nach 80 Sec.	zw. 212 u. 156	19	16	
4 Min.	zw. 214 u. 184	18 regelm.	15 noch oberflachlicher	
11 Min. 36 Sec. nach Beginn	zw. 199 u. 156	15 unregelm.	15	
11 Min. 46 Sec.	212	ca. 41 Manomet. folgt nicht genau	17	

Unter allmählichem Fall des Drucks persistieren die kleinen rapiden Pulse für annähernd eine Stunde. Dann werden die Pulse allmählich langsamer und unregelmässiger, während der Druck in weiteren Grenzen schwankt. Weiterhin werden die Pulse bei einem Druck von ca. 50 der nur mehr in engen Grenzen schwankt sehr schwach. Der Druck fällt dann allmählich zum Nullpunkt. Die Atmung wurde allmählich seltener und liess immer deutlicher eine Verlängerung der Exspirationsphase erkennen. Etwa 2 1/2 Stunden nach der Injection trat der Tot ein.

Nr III. — Hündin, 3,82 kgr. 60 mgr. = 15,77 pro kgr. Aethernarcose.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	102	30	21	
Injection 60 mgr. = 15,7 pro kgr. Dauer 1 1/2 Min. in mehrere Stellen. 2 1/2 Min. nach Beginn.	122	26	28	
ca. 10 min. nach Beginn.	126	32 unregelm. in Stärke	26 tiefer	
ca. 22 Min.	166	25	20 oberflächlicher	
ca. 38 »	166	27	12 oberflächlich	
ca. 39 »	194 coagulum	coag.		
ca. 48 »	142	41	19	
ca. 54 »	190	33	18	
ca. 56 »	166	36	19	
ca. 59 »	116	ca. 46	18	
ca. 62 »	148	ca. 40 Manomet. folgt nicht genau	18	
ca. 64 »	170	34	15	
ca. 70 »	82	ca. 40 Man. folgt nicht		Nach ca 71 Min. plötzlicher Fall des Drucks.
ca. 72 »	20	0	0	Künstliche Atmung.
ca. 74 »	100	13	8	
ca. 78 »	92	ca. 43 Man. folgt nicht	ca. 10 registriert undeutl.	
ca. 103 Min.	90	ca. 40 Man. folgt nicht	15	

Ca. 2 Stunden nach der Injection wurde der Puls etwas langsamer und unregelmässiger. Die Atmung wurde langsamer und oberflächlicher.

Da sich ein Coagulum bildete, wurde die Canüle ausgewaschen, die Arterienklemme fiel ab, und das Coagulum wurde aller Wahrscheinlichkeit nach in die Arterie gespült, die pulslos wurde, während die Carotis der anderen Seite noch pulsierte. Die Atmung die sich wieder etwas erholt hatte, wurde wieder langsamer und oberflächlicher, dann folgt eine Periode, in welcher die Atemzüge graduel an Tiefe zu dann abnahmen. Nach einigen krampfhaften Atemzügen trat Respirationsstillstand ein. Zu

gleicher Zeit hörte der Puls in der linken Carotis auf. Exitus nicht ganz 2 1/2 Stunden nach der Injection.

Nr IV. — Hund, 7,1 kgr. 100 mgr. = 10,08 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
5 Min.	21 in 15 Sec. regelm.	ca. 35 in 15 Sec. oberfl.	Kann aufstehen, aber die hinteren Extrem. scheinen schwach. Die Respiration ist manchmal sehr rapid : 46 in 10 Sec.
20 Min.	20 in 15 Sec. geringe Spannung	ebenso	Kann aufstehen. Reagiert auf Reize.
25 Min.	ca. 19 in 5 Sec. kaum zu fühlen wegen der raschen Atembewegungen	ca. 50 in 15 Sec.	Pupillen etwas dilatiert. Conjunctivae und Maul bleich. Versucht öfters aufzustehen, gelingt manchmal, aber die hinteren Extremitäten versagen bald den Dienst.
35 Min.	ca 42 in 15 Sec. unregelm.	rapide	Sehr unruhig.
50	rapid schwach unregelm. häufig filiform.	ca. 70 in 15 Sec.	Sehr unruhig. Kann aufstehen und gehen für kurze Zeit mit schwächlichem unsicheren Gang.

Nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr V. — Hündin, 5,4 kgr. 50 mgr. = 9,26 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
25 Min.	21 in 30 Sec.		Schleimhaut des Auges u. des Mauls etwas bleicher, Pupillen nicht vergrössert.
45 »	17 in 15 Sec. regelm. voll		
1 h. 5 Min.	18 in 15 Sec. geringe Unregelm.	ca. 54 in 15 Sec. oberfl.	Hat mehrfach erbrochen.
1 h. 10 »	20 in 15 Sec. Manchmal rascher	etwa dasselbe	Sehr unruhig.
1 h. 15 »	21 in 15 Sec. leicht unregelm.	12 in 15 Sec.	
1 h. 15 »	19 in 15 Sec. reg.	10 in 15 Sec.	Wiederholtes Erbrechen.
2 h. 35 »	21 in 15 Sec. leicht unreg. schwächer	8 in 15 Sec.	Kann stehen und gehen mit etwas schwachem unsicherem Gang. Reagiert gut.
ca. 22 h.	Herzschlag gelegentlich zu fühlen	4 in 15 Sec. Exspiration etwas verlängert	Kann gehen mit steifen hinteren Extremitäten. Schwacher Gang. Fällt bald. Blutige Diarrhoe.

Ca, 28 h. wird tot aufgefunden.

Nr VI. — Hund, 5,2 kgr. 40 mgr. = 7,69 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	33 in 15 Sec.		
25 Min. nach Injection	24 in 15 Sec. regelm. voll	11 in 15 sec. etwas unregelm.	Conjunctiva deutlich erbleicht, Schleimhaut des Mauls weniger.
65 Min.	16 in 15 Sec. leicht unregelm. meist in Rhythmus	14 in 15 Sec.	Hat verschiedene Male erbrochen, viel weniger lebhaft.
1 h. 25 Min.	17 in 15 Sec.	16 in 15 Sec.	Wiederholtes Erbrechen. Perioden grösserer Atemfrequenz.
2 h. 30 »	17 in 15 Sec.	9 in 15 Sec.	Reagiert gut.
ca. 20 h.	35 in 15 Sec. regelm. sehr schwach	8 in 15 sec.	Reagiert nicht, selbst nicht auf stärkste Reizung. Völlig schlaff kann nicht stehen noch gehen. Conjunctivae nicht mehr bleich.

Ca. 23 h. tot gefunden.

Nr VII. — Hündin, 8,3 kgr. 60 mgr. = 7,228 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Vor Injection	30 in 15 Sec.		
Nach 5 Min.	24 in 15 Sec. grössere Spannung		
15 Min.	23 leicht unregelm. in Rhythmus	gut	Pupillen nicht dilatiert. Conjunct. und Schleimhaut des Mauls ziemlich bleich.
1 h. 10′	21 in 15 Sec. voll.	Exspiration verlängert. 7 in 30 Sec. später 17 in 30 Sec.	Hat wiederholte Male erbrochen. Respiration war zeitweise schnell, sehr unruhig. Versucht alles zu kauen (Kette, Holz, etc.).
1 h. 50′	23 unregelm. Rhythmus	14 verläng. Expir.	Reagiert auf Ruf, aber nur leicht auf starke Reizung. Schwach.
2 h.	22 unregelm.	13 unregelm. oberf.	
2 h. 20′	31 unregelm.	12 Exspir. weniger verl.	Hat verschiedene Male erbrochen. Reagiert auf Anrufen und starke Reizung.
2 h. 30′	27 unregelm. Gruppen von 2 u. 3	12	Kan stehen u. gehen, schwach, unsicher.

Eine zeitlang schien der Hund in demselben Zustand zu verweilen, die Exspiration wurde geräuschvoll und verlängert, schien oberflächlicher und seltener zu werden. Nach etwa 3 h. 15 Min. exitus.

Nr VIII. — Hündin, 9,775 kgr. 58,65 mgr. = 6 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
45 Min.	24 in 15 Sec. leicht unregelm. in Rhythmus	kurz, rapid	Pupillen nicht erweitert. Conjunctivae und Schleimhaut des Mauls bleich. Sehr unruhig.
1 h. 15′	21 geringere Spannung	ca. 56 in 15 Sec.	Conjunctivae haben wieder etwas Farbe, Maul bleich, nach etwa 15 Min. nicht mehr.
2 h. 50′	21 regelm. vol.	rapide	Bewegt sich nicht mehr so lebhaft wie zuvor. Reaction gut. hat verschiedene Male erbrochen.
ca. 19 h.	36 in 15 Sec.	19 in 15 Sec.	Reagiert auf Anrufen u. starke Reizung. Hinterfüsse etwas steif. Wenn aufgerichtet kann einige Schritte gehen mit schwankendem Gang. Fällt bald.
ca. 26 h.	lebt noch		

Am nächsten Morgen tot aufgefunden.

Nr IX. — Hündin, 11,25 kgr. 55,15 mgr. = 4,89 pro kgr.

	PULS	RESPIRATION	BEMERKUNGEN
Nach 20 Min. (Mai 22)	20 in 15 Sec.	32 in 15 Sec. manchmal rascher	Pupillen nicht vergrössert. Conjunctivae und Schleimhaut des Mauls waren bleich vor dem Experiment.
55 Min.	22 leicht unregelm.	33 ziemlich oberflächlich	
1 h. 20 Min.	22	rapide	Die rapide Respiration ist hier und da unterbrochen bei einem tieferen krampfhaften Atemzug. Singultus-ähnlich. Wiederholtes Erbrechen.
1 h. 40 »	21 regelm. voll.	rapide	Sehr unruhig. Reagiert gut. Kann stehen und gehen.
19 h.	48 schwach in 15 Sec.	14 in 15 Sec. regelm.	Reagiert auf Anrufen und Reizung Lässt sicht nicht aufrichten.
Mai 24	36 schwach	8	Lebhaft.
» 26	28 regelm. stärker	4	
» 27	34	5	Nach kurzem Rennen.

Restitutio ad integrum.

Nach der grossen Dosis, die Nr 2 erhielt, stieg der Druck rasch an, um nach ca. 4 Min. seinen Höhepunkt zu erreichen. Mit dem Ansteigen des Drucks wurde der Puls langsamer und blieb so während der Druck allmählich leicht abfiel. Dann trat ganz abrupt unter erneutem Ansteigen des Drucks die Vagusparalyse ein, die nun unter continuierlichem Sinken des Drucks für etwa eine Stunde anhielt. Dann wurde unter unregelmässigen Schwankungen des Drucks der Puls langsamer unregelmässiger und schliesslich sehr schwach. Die Atmung wurde nach der Injection oberflächlich, später nahm ihre Frequenz ab mit deutlicher Verlängerung der Expirationsphase. In Nr 3 kamen grössere Unregelmässigkeiten vor. Eine Verlangsamung des Pulses kam nur unbedeutend zur Erscheinung. Doch auch hier trat die Vagusparalyse ein. Sie war unterbrochen von einem plötzlichen Fall des Drucks mit Stillstand von Herz und Atmung, die sich jedoch der Wiederbelebung durch die künstliche Atmung zugänglich erwiesen.

Die Grenzen unserer Dosierung werden gebildet von 53,72 und 4,89 mgr. pro kgr. Nur der letzte der Hunde überlebte seine Injection. Die scheinbar längere Lebensdauer von Nr 8 scheint darauf hinzudeuten,

dass die Dosis von 6 mgr. sich der nicht tötlichen näherte. Selbstverständlich bedürfte die definitive Feststellung der letalen Dosis hier wie für die intravenöse Injection einer grösseren Versuchsreihe, die wie z. B. die intraperitoneale Serie mit dem Ueberleben eines Hundes nach einer Gabe von 4,2 mgr pro kgr. grössere individuelle Schwankungen zeigen dürfte. Unter anderen haben auf solche individuellen Schwankungen HULTGREN und ANDERSSON hingewiesen. Im Symptomenbild drängte sich in den meisten Fällen neben dem wiederholten Erbrechen eine bedeutende Ruhelosigkeit der Tiere in den Vordergrund. Daneben erfuhr die Atemfrequenz meist eine solche Steigerung, dass sie häufig nicht mehr durch zählen bestimmt werden konnte. Meist war diese Beschleunigung der Respiration vorherrschend, manchmal wie in Nr 6 u. 7 waren in die verhältnissmässig langsame Respiration Perioden höherer Frequenz eingeschaltet. Diese Symptome erstreckten sich auf kürzere oder längere Zeit. Blutige Diarrhoe wurde in Nr 5 gesehen, jedoch wurden nur wenige Hunde im Käfig gehalten, so dass sie übersehen werden konnte. Nr 1 stellte die Atmung ein, während das Herz noch für einige Zeit fortfuhr zu schlagen.

Injection mittelst Lumbalpunction.

Angesichts der Arbeit LEWANDOWSKY's (1), der bei subduraler Injection von Strychnin die Giftwirkung schneller und nach kleineren Dosen auftreten sah, als nach intravenöser Injection, und der nach Injection von Natrium ferrocyanatum eine Wirkung beobachtete, die von der Blutbahn aus auch nach Anwendung der hundertfachen Menge nicht auftrat, wurde daran gedacht, ob nicht dem Epinephrin auf diesem Wege, eine merkliche quantitative oder qualitative Differenz seiner Wirkung zukomme. Zu diesem Zwecke wurde der Duralsack in der Lendenregion blosgelegt, so dass die Injection unter der Leitung des Auges und ohne Verletzung des Marks vorgenommen werden konnte.

(1) Zeitschrift für Klin. Med., Bd. 40, p. 480.

Hund, 10,63 kgr. Aethernarcose.

	ARTERIELLER DRUCK IN MM. HG.	PULS in 10 Sec.	RESPIRATION in 10 Sec.	BEMERKUNGEN
	144	27 in 10 Sec.	16 in 10 Sec.	
Erste Injec. ca. 40 mgr. = 3,74 pro kgr. Dauer 1 Min nach 3 Min.	122	26	15	Während Injection Krämpfe der hinteren Extremitäten
Nach 8 Min. vor II. Inj.	144	29	15	
Zweite Inject. 160 mgr. = 14,98 pro kgr. Dauer ca. 30 Sec. 2 Min. nach II. Inj.	180	28	13	Nach ca. 17 Min. beginnt sich eine Verlängerung der Exspir. bemerklich zu machen erst undeutlich dann mehr hervortredend.
ca. 7 Min. nach II. Inj.	zw. 220 u. 196	26 unregelm.	22	
nach 13 Min.	zw. 160 u. 144	21 unregelm.	14	
21 Min.	zw. 168 u. 128	5 regelm.	5 oberflächlicher, Exspiration verlängert	
25 »	zw. 184 u. 130	8 grosser Puls gefolgt bei 2 kleinen	3	
32 »	zw. 182 u. 178	ca. 35 Man. folgt nicht	10 Exspirations verlängerung nicht deutlich	Vorher wurde der Puls unregelm. u. rasch, wobei die Schlagweite abnahm.
41 »	144	ca. 40 Man. folgt nicht	10	

Der Druck fährt allmählich abzusinken, während der Puls langsamer und unregelmässiger wird. Die Atmung wird ebenfalls langsamer. Als der Druck auf 68 gesunken war, wurde eine alte Lösung von ca. 80 mgr. intraperitoneal injiciert, ohne jedoch eine Aenderung zu verursachen. Das Abdomen wurde eröffnet und die Gefässe wurden contrahiert gefunden. Während dies geschah fiel der Druck auf 0. Die Atmung hörte nach dem Fall des Druckes auf.

Die erste Injection von 3,74 mgr. pro kgr. hatte nur einen vorübergehenden unbedeutenden Effect. Nach der zweiten Injection von 14,98 mgr. pro kgr. stieg der Blutdruck allmählich an, der Puls wurde langsamer. Nach etwa einer halben Stunde erfolgte unter Ansteigen des mittleren Drucks der Uebergang in die Vagusparalyse. Die Atmung nahm zunächst vorübergehend bedeutend an Frequenz ab. Soweit der eine Versuch einen Schluss zulässt, bedarf es bei dieser Methode der Injection grösserer

Dosen, um einen bedeutenden Effect zu erzielen. Eine Erklärung hierfür dürfte vielleicht in der Verzögerung der Resorption liegen. Nach der zweiten Injection wurde die Spritze ca. eine halbe Stunde in Lage gelassen. Nach Entfernung der Spritze entwichen der Nadel 2,6 c.c. einer dunklen Flüssigkeit — die eingespritzte Menge betrug 8 c.c. — die eine sehr intensive Grünfärbung mit $FeCl_3$ gaben. Der Sectionsbefund differierte nur in sofern von den anderen, als in einem ca. 2 cm. umfassenden Stück des Lendenmarks, entsprechend der Gegend des Einstichs in den Duralsack zahlreiche Ecchymosen gefunden wurden. Da nur einige wenige Tropfen der Cerebrospinalflüssigkeit vor der Injection entwichen, dürften diese Blutungen wie sie OSSIPOW (1) nach der Lumbalpunction fand, nicht dem Entziehen der Flüssigkeit zuzuschreiben sein.

Zwei Hunde von 10,68 und 7,13 kgr. erhielten je 300 und 50 mgr. einer Epinephrinlösung intrastomachal. Es folgte promptes Erbrechen, nach welchem die Hunde sich rasch erholten. Einer dieser Hunde erhielt später 5 Capseln à 20 mgr., die mit einer Keratinhülle versehen waren. Eine dieser Capseln wurde geöffnet erbrochen. Aus Versehen wurde der Hund nicht im Käfig gehalten, so dass die Möglichkeit vorliegt, dass die Capseln ungelöst abgingen (in dem Raume in dem die Hunde gehalten wurden, wurde keine gefunden). Jedenfalls zeigte der Hund keine Symptome.

Wir haben noch einige Symptome zu besprechen, auf die teilweise nicht besonders geachtet wurde oder die sich in unregelmässiger Weise in das Symptomenbild einfügten. Auf die von BLUM (l. c.), ZUELZER (2), HERTER u. RICHARDSON und HERTER (l. c.) beschriebene Glycosurie muss kurz eingegangen werden. Da von den intravenös (untersucht wurden 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15 und 16, es reducierten 1, 2, 8, 9, 13) und subcutan injicierten Hunden der Urin nicht vor dem Experiment untersucht werden konnte und da besonders die intravenös injicierten Hunde meist zu rasch starben, während von ihnen wie von den subcutan injicierten häufig wenig manchmal gar kein Urin erhalten werden konnte, können wir uns auf die Resultate beschränken, denen unter diesen Umständen einige Bedeutung zukommt. Der Urin wurde der FEHLING'schen und häufig der Fermentprobe unterworfen. Von der intravenösen Serie wurde der Urin von Nr 16, der am nächsten Tage in der Pfanne gefunden wurde, frei von reducierender Substanz gefunden. Nr 4

(1) Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Bd. 19, April 1901.

(2) Berliner klin. Wochenschrift, 1901, Nr 1209.

und 5 der subcutanen Serie gaben einen Urin, der der Blase oder Pfanne entnommen, nicht reducierte. Der Urin von 2, 3, 4, 6, 8 und 9 der intraperitonealen Serie, die teilweise auf Fleischdiät gesetzt worden waren, wurde vor der Injection mit negativen Resultat untersucht. Nur der Urin von 2, wo sehr wenig Urin in der Blase gefunden wurde, reducierte später nicht, der Urin der übrigen reagierte positiv und zwar mit Ausnahme von 3 stark. Der Urin von Nr 7 der ebenfalls einige Tage nur Fleisch erhalten hatte, konnte nur 40 und 50 Min. nach der Injection gesammelt werden er reducierte dann nicht. Verschiedene Versuche den Hund zu katheterisieren blieben erfolglos. Von 5 und 11 wurde kein Urin vor der Injection erhalten, der von 11 reducierte später, der von 5 nicht. Der Urin von 4, 6, 8 und 9 enthielt Albumen. So weit wir es zu beurteilen in der Lage sind stimmen unsere Resultate mit denen HERTERS überein und verweisen wir auf die Arbeiten dieses Autors für Einzelheiten.

In einigen der Hunde, die der Narcose unterworfen waren, trat nach der Injection eine Tendenz zu Tage aus der Narcose zu erwachen, wie dies auch schon von anderer Seite erwähnt wurde. Die Abkühlung, die in unseren Serien hauptsächlich nach der intraperitonealen Injection auffiel, wurde weniger augenfällig auch in den anderen Serien beobachtet. HULTGREN und ANDERSSON l. c. widmen diesem Phenomen ihre besondere Aufmerksamkeit. Manchmal sahen wir eine bedeutende Salivation eintreten was mit LANGLEY's (l. c.) Resultaten übereinstimmen würde. In einigen Fällen wurde ein Erbleichen der Conjunctivae und der Schleimhaut des Mauls beobachtet, sowie eine Dilatation der Pupille, die besonders LEWANDOWSKY (1) zum Gegenstand seiner Untersuchungen erhob. Auf den Befund von wenig Urin in der Blase, sowie auf das Auftreten von Albumen im Urin dürfte vielleicht die Arbeit von E. BARDIER und FRENKEL (2) einiges Licht werfen, besonders wenn in Erwägung gezogen wird, dass wir mit sehr grossen Dosen arbeiteten. Diese Autoren fanden nach Extractinjection manchmal eine Unterbrechung der Urinsecretion für 2—3 Minuten. Nach den Angaben in HERMANN's Handbuch der Physiologie (3) genügt schon eine Unterbrechung der Nierencirculation von 1 1/2 Minuten, um Eiweiss im Harn erscheinen zu lassen.

In vielen Fällen machte sich die eintretende Schwäche zunächst in den Hinterfüssen geltend, die häufig eine gewisse Steifigkeit zeigten.

---

(1) Archiv für Physiol. u. Anat. phys. Abth. 1899.
(2) Comptes rend. de la soc. de biol., 1899, p. 544.
(3) 1893, Bd. I, S. 369.

Gelegentlich wurden leichte Muskelkrämpfe gesehen. Die Reaction der Tiere auf Reizung war häufig vermindert, so dass eine solche manchmal nur auf stärkste Reizung erfolgte.

Die Sectionsbefunde stimmten so weit überein, dass eine gesonderte Besprechung überflüssig erscheint. Sie unterlagen gewissen Variationen, die sich jedoch mehr auf den Grad als auf die Art der Läsionen erstreckten und die innerhalb der einzelnen Serien ebenso stark hervortraten, als zwischen den Serien. Nach der Eröffnung des Abdomens fand sich manchmal etwas blutige Flüssigkeit in der Peritonealhöhle. Das Peritoneum war in der Regel klar, häufig war das eingelagerte Fett injiciert und manchmal war es der Sitz kleiner Blutungen. Der peritoneale Ueberzug der Gedärme zeigte in einigen Fällen besonders am unteren Ileum und Colon Hämorrhagien, die mehr oder weniger ausgedehnt waren, ohne jedoch bedeutende Grösse zu erreichen. In einigen Fällen verwischten sulzige blutige Massen im Omentum, Mesenterium und an den Organoberflächen das Bild. Ihr Vorhandensein war aber stets mit der Anwesenheit freier Rundwürmer in der Bauchhöhle verknüpft. Die Därme sahen meist dunkel aus. Die Milz war meist hyperämisch und in Teilen der Sitz manchmal ausgedehnter infarctähnlicher Hämorrhagien. Die Nieren waren häufig hyperämisch in wechselnden Graden, auch bestand keine Uebereinstimmung zwischen der rechten und linken Niere desselben Tieres. Die Nebennieren hatten manchmal keine Veränderungen aufzuweisen, manchmal jedoch fanden sich hämorrhagische Herde in den Capseln, die sich bisweilen in die Rinde erstreckten. Peripancreatische Hämorrhagien manchmal in grosser Ausdehmung, Ecchymosen und grosse blutige Extravasate an der Oberfläche und im inneren der Drüse waren die Veränderungen die am Pancreas gefunden wurden, das nur in seltenen Fällen entweder nur hyperämisch oder unverändert sich präsentierte. Die ausgedehntesten Affectionen folgten der intraperitonealen Injection. Die Gallenblase selbst war nie afficiert, ihr peritonealer Ueberzug zu Zeiten hämorrhagisch. Die Leber war meist hyperämisch und in Stellen mit Blut durchtränkt. Der Oesophagus war normal. Im Magen fand sich unregelmässig ausgebreitete Congestion der Schleimhaut. Die Därme durchliefen jeden Grad von leichter Congestion angefangen bis zu den ausgedehntesten Hämorrhagien, auch hier erwiesen sich die intraperitoneale Injectionen am effectvollsten. Waren die Veränderungen ausgesprochen, so fanden sich blutige Extravasate in Mucosa und Submucosa, während das Oberflächenepithel und ein Teil der Drüsenepithels geschwunden waren. Die Blasenschleimhaut war nur selten besonders

blutreich, noch seltener waren kleine Hämorrhagien in ihr zu sehen und nur einmal enthielt die Blase blutigen Urin. Die Pleurahöhle enthielt ebenfalls nur selten blutige Flüssigkeit, die Lungen hatten stets blutige Extravasate aufzuweisen, die in manchem Fällen mit weiter Basis der Pleura aufsassen, um sich nach innen auf dem Schnitt heilförmig zu verjüngen, zugleicher Zeit jedoch waren häufig unregelmässige Extravasatherde in der Lunge verteilt. In einzelnen Fällen waren ganze Lappen apoplectisch und einmal war die ganze Lunge derart verändert, dass sie das Bild einer stark hyperämischen Leber darbot. Die Pericardialhöhle enthielt hie und da etwas blutige Flüssigkeit. Das Herz war schlaff, in Diastolestellung, mit Coagula gefüllt. Am Apex zeigte sich constant ein blutiges Extravasat, das epicardial oder besser subepicardial gelagert war, sich manchmal ein wenig in den Muskel erstreckte oder durch den Muskei hindurch sich mit einen endocardialen Extravasat verband. Dieses kleine Extravasat an der Herzspitze wurde nur in seltenen Fällen allein angetroffen, meist fanden sich Extravasate über das ganze Herz zerstreut — die Vörhöfe eingeschlossenen — die dann mit besonderer Mächtigkeit im Sulcus intraventricularis sich vorfanden. Der Herzmuskel war häufig der Sitz mehr oder weniger ausgedehnter Blutungen. Die Herzklappen zeigten selten kleine hämorrhagische Herde an ihrer Basis, die Aorten und Pulmonalklappen nie. Dagegen fanden sich im Endocard der Herzhöhlen alle Grade blutiger Extravasation. Eine Prädilectionstelle schien der conus pulmonalis auszumachen. Die Aorta war in den Fällen, in denen sie eröffnet wurde normal. Die Thymus war hyperämisch und hatte fast stets kleine blutige Herde an ihrer Oberfläche und im Inneren der Drüse aufzuweisen. Die Schilddrüse wurde nur in wenigen Fällen herausgenommen und zeigte dann keine Veränderung. Gehirn und Rückenmark wurden in zwei Fällen untersucht. In einem Falle von intraperitonealer Injection, in dem das übrige Bild gut ausgeprägt war, konnten keine makroscopischen Veränderungen wahrgenommen werden : in dem anderen Falle fand sich nach subcutaner Injection mit weniger schweren intestinalen Veränderungen, eine deutliche Anämie der Hirnrinde. In zwei weiteren Fällen intraperitonealer Injection, in denen nur das Hirn entfernt wurde, fand sich nichts besonderes. Die blutigen Extravasate in den Eingeweiden und im Pancreas finden sich auch von Herter und Richardson (l. c.) beschrieben. Auch der Hund von Fürths hatte eine hämorragische Enteritis. Blutige Extravasate in Lungen, Hirn und Herz beschrieb Cybulski (l. c.), der diese und Lungenödem als accidentelle Todesursache ansah, die mit der Extractwirkung nicht in Verbindung stehen sollten. Gluzinski (l. c.) fand Ecchymosen der Pleura

und des Pericards neben dem Lungenödem. HULTGREN und ANDERSSON (l. c.) fanden Lungenödem, Lungenblutung und subpleurale Blutungen. LANGLOIS (l. c.) spritzte seinen Tieren Pepton ein, um die bei anfänglich normalem Blutdruck beobachtete Congestion und Blutung in Lungen und Gehirn zu vermeiden. Bedeutendere Grade von Lungenödem, das übrigens, wie es scheint, meist bei Kaninchen gefunden wurde, waren in unseren Tieren sicher nicht vorhanden.

Es erübrigt noch auf die Frage nach der Todesursache einzugehen. Angesichts der Fälle, in denen die künstliche Atmung im Stande war die Tiere selbst für geraume Zeit am Leben zu erhalten und in denen mit dem Aufhören der künstlichen Atmung der Druck unwiederruflich fiel, ist die Annahme des Todes durch Respirationslähmung wohl gerechtfertigt. Dass die Atmung durch Epinephrin häufig schwer geschädigt wird, ist ohne weiteres aus den mitgeteilten Versuchen ersichtlich. GLUZINSKI (l. c.) berichtet der Tod trete ein unter Dyspnoeerscheinungen und allgemeiner Lähmung, wobei künstliche Atmung das Leben manchmal verlängere bei gut erhaltener Herzthätigkeit. VINCENT (l. c.) nimmt ebenfalls einen Einfluss auf das Atemcentrum an. DUBOIS' (l. c.) Tiere gingen in Asphyxie ein und GOURFEIN (l. c.) drückt sich dahin aus, das erste Symptom nach der Injection sei Atmungsbeschwerde die sich fortschreitend bis zum Tode steigere, während die Herzschläge später afficiert werden. Und in einigen Fällen fand er die Vorhöfe noch 10 Min. nach dem Tode schlagend. Auch in v. FÜRTH's (l. c.) Versuchen spielt der Respirationsstillstand eine bedeutende Rolle sowie in denen ABEL's, der wie oben erwähnt das Epinephrin oder besser Monobenzoylepinephrin $C_{17}H_{15}NO_4$, und seine Derivate als Atemgift bezeichnet. Dagegen scheint eine Herzlähmung in den Fällen den Tod zu verursachen, in denen während des plötzlichen Falles des Drucks die Respiration zunächst weitergeht. Die Schnelligkeit, mit der diese Lähmung manchmal eintritt, zumal bei zuvor geschädigtem Herzen, sowie die Versuche OLIVER's und SCHÄFER's (l. c.) die durch continuierliches Einfliessenlassen von Extract in eine Vene den Druck längere Zeit auf der Höhe erhielten, ohne dass Herzlähmung eintrat, (Allerdings sprechen die Autoren in Vol. 17 (1) von sehr heftigen cardio-respiratorischen Störungen), machen es unwahrscheinlich, dass eine Ermüdung des Herzens, hervorgebracht durch die vermehrte Arbeit, eine bedeutende Rolle spielt, und es wäre wohl eher an eine directe Schädigung des Herzens zu denken. Dass die Extracte eine directe Wirkung auf das

(1) Journal of Physiology, vol. 17.

isolierte Herz ausüben ist durch die Arbeiten GOTTLIEB's(1), HEDBOM's(2), BORUTTAU's (l. c.) und CLEGHORN's(3) dargethan(4). Ganz besonders interessiert uns hier die Angabe CLEGHORN's, dass grosse Dosen die isolierte Herzspitze nach 4 oder 5 enormen Contractionen in fibrilläre Zuckungen versetzten. In den Fällen, in denen unter gleichzeitiger schwerer Störung der Atmung der Blutdruck allmählich fällt mit unregelmässigem Pulse, dürfte es schwierig fallen zu entscheiden, ob Atmungsstörung oder Herzschädigung mehr zum Endresultat beitragen. Dass eine Herzschädigung eingetreten ist, ist aus dem Umstande ersichtlich, dass, wie oben erwähnt, die Druckcurve solchen sehr ähnlich ist, wie sie in dem Endstadium der Digitalis- und Aconitwirkung aufgezeichnet werden (Curve III). Dafür kann auch der Versuch verwendet werden, wo in dem Endstadium die Vagi durchtrentt wurden, ohne dass weder das Durchschneiden der Vagi, noch die Reizung der peripheren Stümpfe den geringsten Einfluss auf das Herz ausübten, nachdem der Puls schon langsamer geworden war. In den Fällen, in denen die Hunde nicht mit dem Kymographion verbunden waren, ist eine Entscheidung, ob Herzoder Atemstillstand das Ende herbeiführten, ebenfalls nicht mit Sicherheit zu treffen. So sehen wir einmal den Atmungsstillstand zuerst eintreten, während anderemale der Herzschlag nicht mehr zu fühlen war, während die Atmung noch nicht erloschen war. Jedoch sind solche Beobachtungen nicht exact genug, um zu irgendwelchen Schlüssen zu berechtigen. Es ist fernerhin anzunehmen dass in den Fällen, in denen sich ausgiebige blutige Extravasate in den Lungen und im Herzen fanden, diese grobpathologischen Veränderungen, die wir wohl als einen Ausdruck der Giftwirkung anzusehen haben, sich an der Herbeiführung des letalen Ausgangs beteiligten.

Wenn wir unsere Resultate zusammenfassen, so ergiebt sich aus unseren Versuchen sowie aus den Angaben die sich in der Literatur verzeichnet finden, dass das wirksame Princip der Nebennieren, das Epinephrin, das unter dem Namen des Adrenalin in dem Handel gebracht wird, ein starkes Gift ist, das in genügend grossen Gaben wiederholtes Erbrechen verursacht und nach einer Periode der Aufregung und Ruhelosigkeit zu rasch eintretender Schwäche führt, die sich, häufig unter Auftreten einer

---

(1) Arch. f. exp. Pathol. u. Parmak. Bd. 43, S. 28.

(2) Skandinavisches Archiv für Physiol. Bd. 8, S. 160.

(3) American Journal of Phys., 1899, vol II, p. 273.

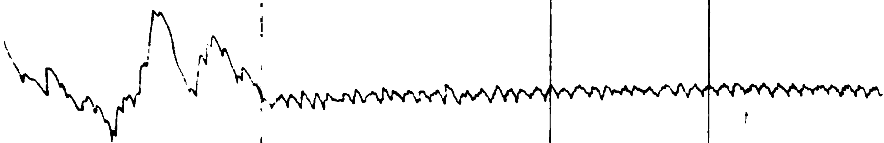
(4) Nach CORONA und MORONI (Münchner med. Wochenschrift, 1898, p. 939) wirkt das kaltgewonnene wässrige Extract excitierend und dann lähmend auf die Herzaction.

blutigen Diarrhoe, zur völligen Prostration steigert, in welcher die Tiere zu Grunde gehen. Der Sectionsbefund ist ein ziemlich characteristischer. Der Tod kann bei acuter Vergiftung durch Atmung oder Herzlähmung oder durch beide verbunden verursacht werden. Nach intravenöser Injection von 0,99 mgr. pro kgr. blieb ein Tier am Leben, während nach 2 mgr. pro kgr. der Tod rasch eintrat. Die letale Dosis liegt demnach zwischen 1 und 2 mgr. pro kgr. Die subcutane Injection benötigt einer grösseren Dosis, um den Exitus herbeizuführen, 4,89 mgr. pro kgr. liessen ein Tier am Leben, während 6 mgr sich als letal erwiesen. Die letale Dosis für intraperitoneale Injection liegt nach HERTER zwischen 0,5 und 0,8 mgr. pro kgr. Die definitive Feststellung der letalen Dosis für die verschiedenen Arten der Injection bedarf selbstredend einer grösseren Versuchsreihe. Trotzdem ermahnen unsere Resultate zur Vorsicht bezüglich der Anwendung der Epinephrins zu therapeutischen Zwecken und es ist daran zu denken, dass der menschliche Körper vielleicht weniger resistent ist gegenüber dem Gifte als der des Hundes. Ganz besonders gefährlich erscheint die intravenöse Anwendung in Collapszuständen, vor der schon GERHARDT (l. c.) warnte. So kam ein Fall zu meiner Kenntnis, in dem 8 c.c. einer Lösung des käuflichen Epinephrins in ca. 1/2 lit. physiol. Salzlösung langsam intravenös injiciert wurden, ein Vorgehen, das zu bedrohlichen Erscheinungen führte.

Baltimore Md., 1 September 1902.

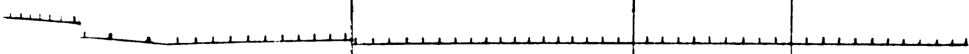

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA



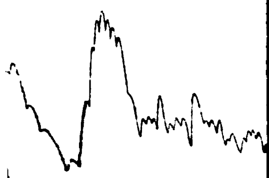


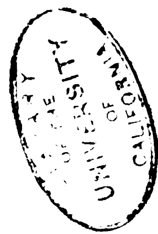
Pression

Curve II.



Curve II.




UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Travail du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapie
de l'Université de Gand.

27. Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin

PAR

le Dr Lucien VAN DEN BULCKE.

La recherche d'un agent palliatif ou curatif de la tuberculose est plus que jamais, à l'heure actuelle, l'objet des observations cliniques et de l'expérimentation du laboratoire.

La découverte d'un tel agent sera d'autant plus aisée qu'on connaîtra mieux l'essence de cette maladie; et inversément, pour décider si un remède exerce une influence favorable sur l'infection tuberculeuse, il faut connaître des signes certains de son évolution.

Chez l'homme, la tuberculose peut être ou devenir tellement occulte qu'il est presque impossible parfois, pour un individu donné, de certifier s'il est ou non porteur de tubercules; comme d'autre part, en cas de disparition de tout symptôme d'une tuberculose manifeste, les meilleurs phthisiologues actuels se gardent d'affirmer la guérison, et proposent même d'éliminer ce terme de la nomenclature thérapeutique (Turban).

La diagnostic précoce certain de la tuberculose s'établit avant tout par la présence du bacille tuberculeux, ensuite par la réaction caractéristique à la tuberculine (Koch, Nocard), peut-être par l'agglutination (Arloing). Ces deux derniers symptômes, plus ou moins pathognomoniques aussi, doivent s'expliquer par une modification spéciale qu'impriment à l'organisme le bacille tuberculeux ou ses poisons. Par conséquent l'étude systématique de l'organisme tuberculeux, en même temps qu'elle précise l'évolution et le mécanisme de cette infection, pourra contribuer à élucider la question de

la prédisposition à la tuberculose, et celle, aussi, de l'existence d'une tuberculose latente ou douteuse.

C'est à ce dernier groupe d'études qu'appartiennent les recherches exposées dans ce mémoire; elles ont porté d'abord sur les modifications du sang et de l'état nutritif dans la tuberculose expérimentale chez le lapin.

Pour le sang, nous avons étudié spécialement les modifictions : du nombre des globules rouges et des globules blancs; de la teneur en hémoglobine et du pouvoir osmotique des érythrocytes; de l'alcalinité et de la densité, enfin du pouvoir agglutinant.

Cette partie de notre travail comporte donc les chapitres suivants :

Chapitre I. — Globules rouges. 1° Modifications du nombre; 2° Modications de la teneur en hémoglobine; 3° Hémolyse par les solutions salines.

Chapitre II. — Globules blancs. Variations du nombre.

Chapitre III. — Alcalinité et densité.

Chapitre IV. — Pouvoir agglutinant.

Ces différents points ont été étudiés uniquement, nous le disions déjà plus haut, sur le sang du lapin, jeune ou adulte, rendu tuberculeux par injection intraveineuse ou intrapéritonéale d'une culture pure de tuberculose humaine, d'une émulsion de crachats riches en bacilles ou de poumons tuberculeux de l'homme et du lapin. Avant d'être inoculés, comme aussi dans la suite, les animaux étaient tenus en observation et soumis à un régime constant, de sorte qu'au moment de l'infection ils se trouvaient en équilibre nutritif. Les modifiations du poids, notées chaque jour, nous renseignent mieux ainsi sur l'évolution de la tuberculose, et elles nous permettent de tirer quelques conclusions au sujet du bilan nutritif des animaux tuberculeux; celles-ci feront l'objet du chapitre V.

Enfin, comme le sang des lapins tuberculeux est modifié en divers sens, nous avons recherché quelle est l'influence sur la tuberculose de la transfusion du sang d'un lapin normal ou apparemment immunisé contre la tuberculose à l'animal infecté; ces expériences sont consignées dans le chapitre VI qui termine notre mémoire.

Chapitre I. — Globules rouges.

1° VARIATIONS DU NOMBRE.

L'étude du nombre des hématies dans la tuberculose humaine fit l'objet de multiples recherches cliniques.

La plupart des auteurs(1) sont d'accord pour admettre une diminution du nombre des globules rouges; celle-ci, parfois peu notable, pourrait exceptionnellement réduire le chiffre à 730,000 (v. LIMBECK).

Quelques uns(2) admettent cependant qu'au début de la tuberculose le nombre des globules rouges peut être normal. En tous cas, le degré d'anémie ne serait pas en rapport avec la gravité de la phthisie (LAACHE).

Quant aux modifications des érythrocytes dans la tuberculose expérimentale chez le lapin, elles n'ont pas encore été étudiées, que nous sachions; dans la littérature, malgré nos recherches, nons n'avons trouvé aucun travail sur cette question.

Technique. — Pour l'énumération des globules rouges, nous avons employé l'hématomètre de THOMA, le sang étant dilué au centième dans la liqueur de HAYEM(3).

Nous nous sommes efforcé de réaliser toujours des préparations identiques. Invariablement nous comptions les globules rouges dans quatre carrés à chaque coin du champ quadrillé; avec une même dilution sanguine nous faisions trois préparations, de sorte qu'en tout nous comptions 48 petits carrés. Enfin nous prenions la moyenne, qui est le chiffre inscrit dans nos tableaux. Le sang fut prélevé par piqûre au moyen de la lancette de LAKER, à la veine marginale de l'oreille de l'animal, après nettoyage préalable avec de l'alcool à 95°.

Nous donnons d'abord l'énumération des globules rouges sur les lapins que nous avons tenus en observation avant l'infection tuberculeuse et en général suivis ensuite durant toute l'évolution de leur maladie. Les chiffres obtenus sont réunis en tableaux et quelques uns mis en graphiques; ces derniers permettent de se représenter plus facilement les modifications du nombre des hématies.

Après cela, nous exposons les résultats des énumérations isolées faites sur de nombreux lapins à divers stades de la tuberculose.

Les faits constants, résultant de ces énumérations, sont exprimés par les conclusions qui terminent ce chapitre.

---

(1) MALASSEZ M. L. : *Recherches sur la richesse du sang en globules rouges chez les tuberculeux.* Progrès médic. 1874, n° 38. LACKER : Wiener med. Woch. 1886, n° 27, p. 960. BIERFREUND : Arch. f. klin. Chir. T. 41, p. 1. FENOGLIO : Wien. med. Jb. 1882, p. 635.

(2) VON LIMBECK : *Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes.* 1892, p. 125. FISCHER, IENA. S. LAACHE : *Die Anämie.* Christiania 1883. DEHIO : *Blutuntersuchungen bei der durch Phthisis pulm., Carcinom, Syphilis und Botriocephalus latus bedingten Anämie.* Petersb. medic. Wochenschr. 1891, n° 1. Deutsche med. Woch. 1892, p. 484.

(3) La liqueur de HAYEM se compose de : bichlorure de mercure, 0,5; sulfate de soude, 5,0 : chlorure de sodium, 1,0; eau distillée, 200,0.

Expérience I.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
10 déc. 1900	3748	
18 déc. 1900	3658	7.025.000
21 déc. 1900	3683	7.200.000
23 déc. 1900	3722	
Tuberculosé le 24 déc. 1900	3670	7.150.000 (moyenne)
27 déc. 1900	3680	7.000.000
11 janv. 1901	3442	3.280.000
15 janv. 1901	3248	2.250.000
17 janv. 1901	3250	2.440.000
25 janv. 1901	3128	2.950.000
29 janv. 1901	2960	3.720.000
15 févr. 1901	2413	3.525.000
18 févr. 1900	2100	mort accidentellement.

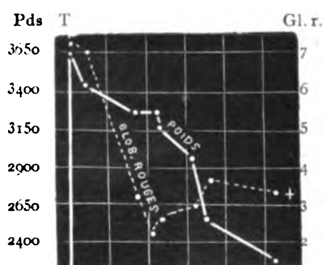


Diagramme I. (Expérience I.)

Cet animal, qui recevait tous les jours la même ration[1] depuis plusieurs mois, fut tenu en observation spéciale pendant 15 jours avant l'infection; il présentait un poids moyen d'environ 3700 gr. et un chiffre moyen de globules rouges de 7.150.000. Le 24 déc. 1900 nous pratiquons, dans la veine marginale de l'oreille, une injection de 1 c.c. d'une émulsion épaisse de culture sur agar dans la solution physiologique.

Les globules rouges diminuent bientôt, pour atteindre leur minimum, soit 2.250.000, 21 jours après l'inoculation (15 janv. 1901).

A partir de ce jour, le chiffre des globules rouges se relève légèrement, tandis que le poids continue de descendre.

52 jours après l'injection le nombre des globules rouges est de 3.525.000. Trois jours plus tard l'animal succombe accidentellement. Le poids est tombé à 2100 gr.

A l'autopsie, nous constatons une tuberculose miliaire grisâtre.

Expérience II.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
24 nov. 1900	3010	
10 déc. 1900	2930	

(1) Il en est de même pour tous les animaux mis en expérience; cette ration consistait en 200 gr. de carottes et 50 gr. d'avoine.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	20 déc. 1900	2903	4.400.000
	23 déc. 1900	2400	4.830.000
Tuberculosé le	24 déc. 1900	2907	
	27 déc. 1900	2808	4.410.000
	9 janv. 1901	2653	3.350.000
	13 janv. 1901	2654	2.525.000
	15 janv. 1901	2523	2.150.000
	16 janv. 1901	2396	mort.

Pendant que cet animal fut tenu en observation, se manifesta déjà une chute en poids. Le jour de l'infection il pèse 2907 gr. Le sang, prélevé la veille, nous donne seulement une moyenne de 4.380.000 érythrocytes, chiffre d'environ 2.000.000 inférieur à la normale.

Le 24 décembre 1900 injection identique à celle du nº 1. 15 jours plus tard le chiffre des hématies est tombé à 3.350.000.

L'animal succombe le 22e jour; la veille il n'avait plus que 2.150.000 globules rouges. Le poids est tombé à 2396 gr.

A l'autopsie nous constatons : outre une tuberculose miliaire débutante du poumon, une augmentation considérable du volume de la rate et du foie, ce qui, avec la chute en poids avant l'infection, rend probable un état morbide antérieur à la mise en expérience. Ceci nous explique l'hypoglobulie existant dès le début, mais s'accentuant ensuite par l'infection tuberculeuse. (A propos des globules blancs, nous reparlerons d'ailleurs de cet animal.)

Expérience III.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	10 déc. 1900	3287	
	19 déc. 1900	3370	6.600.000
	20 déc. 1900	3320	6.650.000
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3373	
	26 déc. 1900	3315	6.235.000
	4 janv. 1901	3325	5.000.000
	8 janv. 1901	mort.	

Animal d'un poids moyen constant d'environ 3300 gr. Les globules rouges atteignent, à l'état normal, un chiffre dépassant 6.600.000. Il fut inoculé le même jour et de la même manière que les deux précédents.

Dix jours après l'inoculation, le poids n'a pas sensiblement varié, mais les globules rouges ne sont plus qu'au nombre de 5.000.000.

Quatorze jours après l'infection l'animal meurt, son poids est descendu à 3028 gr.

A l'autopsie nous trouvons les poumons uniformément congestionnés, avec de nombreux petits points hémorrhagiques, ce qui explique la mort si précoce de l'animal.

Expérience IV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	1 juill. 1901	1818	
	6 sept. 1901	2107	
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2350	

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
24 sept. 1901	2150	3.940.000
3 oct. 1901	2310	3.200.000
7 oct. 1901	1924	mort.

Animal jeune tenu en observation depuis quatre mois et dont le poids augmenta progressivement. Le jour de l'infection, le poids est de 2350 gr. Le 20 sept. 1901, l'animal est inoculé, par injection dans le péritoine d'une émulsion de crachats tuberculeux.

Le nombre des globules rouges n'a pas été déterminé avant l'infection ; 4 jours après il n'est plus que de 3.940.000 et le poids de 2150 gr. Cette chute si considérable des globules rouges déjà 4 jours après l'inoculation est probablement le fait de l'infection déterminée par le microbe coexistant dans les crachats tuberculeux.

Après 13 jours les globules rouges sont tombés au chiffre de 3.200.000.

Le 17e jour, l'animal succombe; le poids est descendu à 1934 gr.

A l'autopsie, nous constatons que les poumons sont congestionnés et présentent en certains endroits des points hémorrhagiques.

Expérience V.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	16 avril 1901	2525	7.275.000
	7 mai 1901	2600	7.200.000
Tuberculosé le	8 mai 1901	2585	
	20 mai 1901	2548	4.900.000
	14 nov. 1901	1920	

Animal de poids moyen constant d'au delà 2500 gr. Le nombre des globules rouges dépasse 7.000.000.

Le 8 mai 1901, l'animal subit l'inoculation dans la veine marginale de l'oreille d'une culture pure, et 12 jours après le chiffre des hématies n'est plus que de 4.900.000, alors que le poids est à peine diminué. L'animal a survécu pendant très longtemps sans présenter de baisse notable en poids, ce qui dénote une infection relativement bénigne. Il meurt le 14 novembre 1901, pesant 1920 gr.

Expérience VI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	6 sept. 1901	2270	
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2400	6.000.000
	21 sept. 1901	2406	5.800.000
	26 sept. 1901	2397	4.450.000
	30 sept. 1901	2358	4.125.000
	11 oct. 1901	2220	2.975.000
	21 oct. 1901	2180	4.600.000
	6 nov. 1901	2300	5.200.000
	16 nov. 1901	2304	5.000.000
	14 déc. 1901	2432	5.500.000
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2400	
	21 déc. 1901	2417	5.200.000
	6 janv. 1902	2380	4.775.000

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
15 janv. 1902	2302	4.400.000
3 févr. 1902	2155	4.400.000
24 avril 1902	1952	mort.

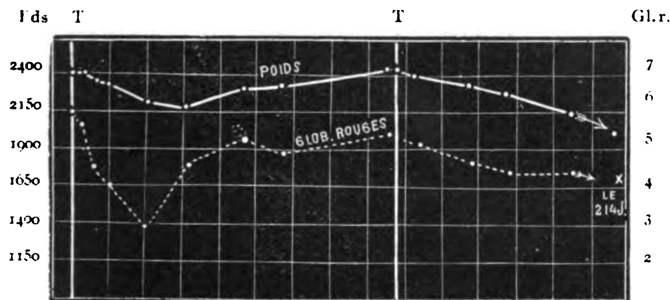


Diagramme II. (Expérience VI.)

Animal en voie de développement, dont le poids augmente de jour en jour.

Le 20 septembre 1901, il subit une première injection intrapéritonéale d'une émulsion de crachats tuberculeux ; le poids est de 2406, le nombre des hématies de 6.000.000.

Après cette première injection, le nombre des globules rouges diminue progressivement ; le chiffre minimum de 2.975.000 est atteint le 21e jour. Le poids est tombé à 2220. A partir de ce moment, le nombre des hématies regagne peu à peu un chiffre voisin du taux primitif; le poids remonte de même. Deux mois et demi après cette première injection, le nombre des globules rouges est de 5.500.000 et le poids de 2432.

Le 16 déc. 1901, nous pratiquons la seconde infection, avec une culture pure.

La chute du nombre des hématies réapparaît, mais elle n'est ni aussi brusque ni aussi considérable que la première. Le minimum observé est de 4.400.000 globules rouges.

Environ 48 jours après la seconde inoculation, nous abandonnons l'observation de l'animal qui sert à d'autres expériences.

Il meurt quatre mois après la deuxième infection, le poids est de 1952 (le 24 avril 1902) et à l'autopsie nous trouvons, dans les deux poumons, des nodules largement abcédés. Le foie est volumineux, les reins sont bosselés et sclérosés, les testicules fort augmentés de volume et ulcérés.

Expérience VII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	10 déc. 1900	3127	
	19 déc. 1900	3113	7.000.000
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3190	6.950.000
	25 déc. 1900	3054	6.900.000
	2 janv. 1901	3280	3.575.000
	3 janv. 1901	3217	3.440.000
	12 janv. 1901	2922	2.900.000
	15 janv. 1901	2875	2.400.000

Dates	Poids en gr.	Globules rouges
18 janv. 1901	2882	2.860.000
22 janv. 1901	3048	3.500.000
27 janv. 1901	2903	3.620.000
2 mars 1901	3067	5.450.000
12 mars 1901	3080	6.350.000
Tuberculosé le 13 mars 1901	3030	
15 mars 1901	2952	6.625.000
19 mars 1901	3000	6.150.000
9 avril 1901	2852	5.250.000
19 avril 1901	2800	6.700.000
20 avril 1901	2760	6.850.000
26 avril 1901	2813	7.200.000
1 mai 1901	2700	6.600.000
7 mai 1901	2637	6.950.000
Tuberculosé le 8 mai 1901	2590	
9 mai 1901	2604	6.650.000
17 mai 1901	2530	4.200.000
20 mai 1901	2454	3.980.000
31 mai 1901	2387	4.900.000
23 juin 1901	1860	mort.

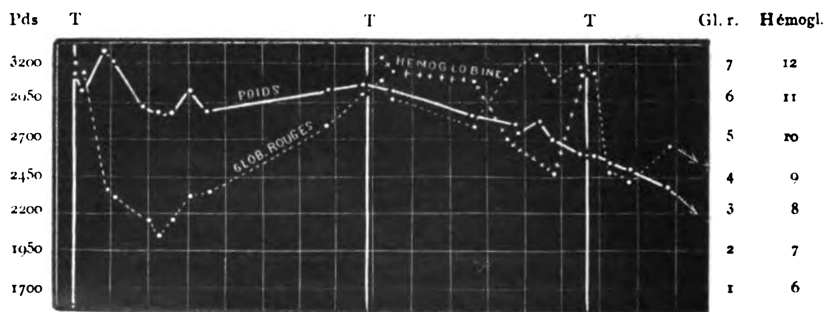


Diagramme III. (Expériences VII et XXXVI.)

Avant l'infection le poids est constant et dépasse 3100 gr. Le nombre des hématies est de 7.000.000 environ.

Le 24 décembre 1900, nous pratiquons dans la veine marginale une injection de 1 c.c. d'une émulsion épaisse de culture sur agar dans la solution physiologique.

Huit jours après cette inoculation, la chute des hématies est notable, nous n'en trouvons plus que 3.575.000. Cette chute s'accentue jusque vers le 20e jour, où nous constatons le chiffre minimum de 2.400.000. Quant au poids, il atteint son minimum (2875) le même jour et manifeste après quelques oscillations une tendance à l'élévation.

Dès ce jour, à chaque énumération, nous observons aussi une augmentation du nombre des érythrocytes, de telle façon qu'environ 80 jours après l'infection, nous retrouvons très sensiblement le chiffre normal. Il en est de même pour le poids.

Le 13 mars 1901, nous pratiquons une seconde infection, cette fois avec une

émulsion de poumons tuberculeux. Il se manifeste une chute des hématies relativement minime et la remonte consécutive continue jusqu'à dépasser le chiffre initial.

58 jours après cette seconde inoculation, nous en faisons une troisième, intrapéritonéale, et avec une culture pure. Cette fois la chute du nombre des hématies est brusque, semblable à celle observée à la première infection ; elle est suivie d'une tendance au retour vers le chiffre normal. Malheureusement des circonstances de temps nous ont empêché de poursuivre l'observation de l'animal. Il meurt 45 jours après cette dernière infection, pesant 1860 gr. (1).

Expérience VIII.

Dates		Poids en gr.	Globules rouges
	10 déc. 1900	3400	
	21 déc. 1900	3410	6.400.000
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3444	
	26 déc. 1900	3360	6.600.000
	11 janv. 1901	3374	4.000.000
	17 janv. 1901	3070	3.500.000
	24 janv. 1901	3043	3.600.000
	27 janv. 1901	3042	3.770.000
Tuberculosé le	13 mars 1901	2995	
	17 mars 1901	2853	5.600.000
	4 avril 1901	2725	6.300.000
	9 avril 1901	2753	6.200.000
	24 avril 1901	2600	6.475.000
	3 mai 1901	2415	6.080.000
Tuberculosé le	8 mai 1901	2370	
	14 mai 1901	2208	3.425.000
	16 mai 1901	2008	mort.

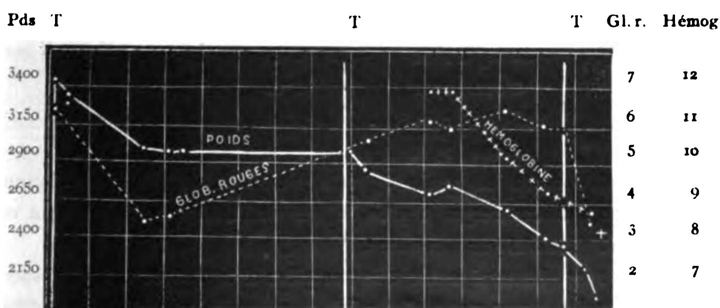


Diagramme IV. (Expériences VIII et XXXVII.)

(1) Nous relatons dans ce mémoire l'histoire de plusieurs animaux qui ont subi à des intervalles plus ou moins rapprochés des infections tuberculeuses répétées, jusqu'à cinq inoculations en l'espace de 18 1/2 mois (expér. 35) ou de 21 1/2 mois (expér. 34). La survie prolongée après une infection démontre peut-être que le bacille n'était pas très virulent, mais il l'était en tous cas jusqu'à un certain degré, car de nombreux animaux inoculés en

Cet animal injecté les mêmes jours et d'une façon identique au précédent, présente sensiblement les mêmes phénomènes : avant l'infection, poids moyen constant d'environ 3400, chiffre normal des globules rouges (6.400.000). Il y a chute progressive de ce dernier qui, une vingtaine de jours après l'infection, n'atteint plus que 3.500.000. Puis il doit y avoir remonte progressive, car 5 jours après la 2e infection, nous retrouvons un chiffre très proche de la normale (5.600.000). Le poids lors de la 2e infection était tombé à 2995 gr. Cette seconde infection ne modifie en rien l'augmentation régulière du nombre des érythrocytes, tandis que le poids continue à descendre. La 3me infection enfin est fatale à l'animal dont les hématies tombent en 6 jours de 6.000.000 à 3.425.000. Le poids est tombé à 2008 gr.

Expérience IX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges
	25 déc. 1900	3037	5.600.000
	28 févr. 1901	2842	
	12 mars 1901	2880	6.000.000
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883	
	18 mars 1901	2868	5.970.000
	29 mars 1901	2832	6.050.000
	10 avril 1901	2778	5.000.000
	27 avril 1901	2735	6.300.000
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648	
	13 mai 1901	2654	4.700.000
	20 mai 1901	2632	5.200.000
	31 mai 1901	2640	4.300.000
	Interruption pendant 4 mois.		
	16 sept. 1901	2828	
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2840	5.310.000
	26 sept. 1901	2792	4.350.000
	30 sept. 1901	2820	3.900.000
	8 oct. 1901	2710	4.300.000
	15 oct. 1901	2663	3.400.000
	10 nov. 1901	1700	mort.

Lapin tenu en observation pendant plusieurs mois et dont le poids diminue légèrement pendant les derniers temps. Il pèse, le jour de l'infection, 2883 gr.; la veille, le nombre des érythrocytes était de 6.000.000.

Le 13 mars 1901, l'animal subit une première inoculation qui correspond à la 2e inoculation chez les lapins 7 et 8. Cette infection, on l'a vu, n'a pas modifié sensi-

---

même temps et aux mêmes doses ont succombé parfois rapidement. La différence de survie doit s'expliquer par une résistance individuelle variable, dont la nature nous échappe, mais qui se constate à l'évidence. La mort des lapins, après plusieurs infections successives démontre combien il est difficile, pour ne pas dire impossible, d'immuniser par inoculations successives de cultures plus ou moins atténuées, ce qui est la méthode suivie par BEHRING chez le bœuf.

blement chez ces animaux la marche ascendante du nombre des érythrocytes; le poids seul s'est abaissé. Cette même infection n'a déterminé chez le lapin 9 qu'une chute légère et passagère du nombre des hématies. Le poids seul a subi une chute marquée (de 2883 à 2648).

A la 2e infection (correspondant à la 3e chez les lapins 7 et 8), nous constatons une réaction nette : en effet, 23 jours après nous trouvons une hypoglobulie accusée (4.300.000 globules rouges). Puis nous abandonnons l'observation de cet animal.

Quatre mois plus tard, le 20 sept. 1901, nous faisons une troisième inoculation, cette fois intrapéritonéale et avec des crachats tuberculeux. Le jour de l'infection, le poids est de 2840 gr., et le nombre des globules rouges de 5.320.000.

Dix jours plus tard, le chiffre des érythrocytes est tombé à 3.900.000, et après 21 jours, à 3.400.000.

Le 10 novembre 1901, l'animal meurt, pesant 1700 gr.

Expérience X.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2140		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
	18 oct. 1900	2052	3.975.000	
Mort le	27 oct 1900	1650		

On note, chez cet animal, 22 jours après l'infection, une chute légère du poids et une hypoglobulie manifeste. La mort survient au bout d'un mois; le poids a baissé d'environ 500 gr.

Expérience XI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2660		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
	20 oct. 1900	2488	4.250.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2120		
Mort le	22 déc. 1900			

24 jours après l'inoculation, nous constatons une légère diminution du poids accompagnée d'hypoglobulie.

Mort au bout de 3 mois, le lendemain de la 2de infection.

Expérience XII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2313		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
	19 oct. 1900	2306	3.750.000	
Mort le	24 oct. 1900	1712		

Chez cet animal il n'y a pas encore de chute en poids 23 jours après l'infection : cependant le nombre des hématies est tombé très bas. La chute du poids s'est manifestée aussitôt après le jour de l'énumération ; l'animal meurt 5 jours plus tard, et ne pèse plus que 1712 gr.

Expérience XIII.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
26 sept. 1900	2672		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
20 oct. 1900	2419	3.410.000	
16 nov. 1900	2419	5.800.000	
10 déc. 1900	2436	5.350.000	
21 déc. 1900	2406		
Mort le 23 déc. 1908	2203		

Comme on le voit, le chiffre des globules rouges est réduit, après un mois, à presque la moitié de la normale. Au bout de deux mois il s'est fort rapproché de la normale, tandis que le poids reste inférieur au poids initial.

Expérience XIV.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 16 oct. 1900	1288		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
19 nov. 1900	1340	3.710.000	
14 déc. 1900	1409	3.900.000	
21 déc. 1900	1540		
Mort le 23 déc. 1900	1440		

Cet animal est tuberculosé en pleine période de croissance. Environ 1 mois après l'infection, l'hypoglobulie est très marquée et deux mois plus tard nous retrouvons sensiblement le même chiffre qu'à la première énumération. Pendant que la tuberculose évolue, la croissance continue, mais d'une manière défectueuse, et l'animal meurt au bout de trois mois.

Expérience XV.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 16 oct. 1900	1158		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
21 nov. 1900	1150	4.600.000	
17 déc. 1900	1439	4.212.000	
Tuberculosé le 21 déc. 1900	1450		
Mort le 23 déc. 1900	1340		

Nous pouvons faire au sujet de cet animal les mêmes remarques que pour le précédent ; l'hypoglobulie est cependant moins marquée.

Expérience XVI.

Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le 16 oct. 1900	1040		par inj. intraveineuse d'une culture sur agar.
29 nov. 1900	1200	4.100.000	
30 nov. 1900	1250	4.500.000	
Tuberculosé le 21 déc. 1900	1453		
23 déc. 1900	1381		

Au moment de l'infection l'animal est encore, comme les deux précédents, en voie de développement. Les deux énumérations, faites à un jour d'intervalle, et environ un

mois et demi après l'infection, donnent des résultats sensiblement pareils; l'hypoglobulie est manifeste. L'augmentation de poids n'est guère marquée pour un animal en période de croissance.

Expérience XVII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2480		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2450		id. sur agar.
	9 nov. 1900	2166	4.430.000	
	12 déc. 1900		3.500.000	
	14 déc. 1900		3.450.000	
	16 déc. 1900		2.525.000	
Mort le	17 déc. 1900	1550		

Animal infecté une première fois le 8 mars 1900; une seconde le 16 octobre 1900; son poids est alors revenu au chiffre initial. Un mois après cette dernière infection, se constate une hypoglobulie peu accusée. Lors d'une seconde, d'une troisième et d'une quatrième énumération, faites un mois plus tard, nous ne trouvons plus que 3.500.000, 3.450.000 et 2.525.000 globules rouges.

L'animal meurt deux mois après la dernière inoculation; son poids est tombé à 1550 gr.

Expérience XVIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2760		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2670		id. sur agar.
	9 nov. 1900		3.580.000	
	12 déc. 1900		3.900.000	
Mort le	19 déc. 1900	1508		

Après une première infection le 8 mars 1900, l'animal revient sensiblement à son poids initial. Le 16 octobre 1900 il est infecté à nouveau et 23 jours plus tard nous constatons une hypoglobulie manifeste, qui persiste encore au bout d'un mois. L'animal meurt deux mois après la seconde infection; son poids est tombé de 2670 à 1508 gr.

Expérience XIX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2520		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2689		id. sur agar.
	8 nov. 1900	2019	4.300.000	
Mort le	14 nov. 1900	1772		

Cet animal a, comme le précédent, subi deux inoculations. 22 jours après la seconde infection il y a chute manifeste en poids et hypoglobulie. La mort survient 30 jours après cette infection; le poids est tombé de 2689 à 1772 gr.

Expérience XX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	3 mars 1900	2600		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2840		id. sur agar.
	14 nov. 1900	2330	4.580.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2310		
Mort le	23 déc. 1900	2250		

Ainsi que les précédents, cet animal subit deux infections : une première le 8 nov. 1900, une seconde le 16 octobre 1900.

20 jours après cette dernière les globules rouges sont au nombre de 4.580.000 et le poids est tombé de 2840 à 2330.

A cinq semaines de là, l'animal est inoculé de nouveau et succombe.

Expérience XXI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	3250		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	3140		id. sur agar.
	12 nov. 1900	2970	4.770.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2783		
Mort le	12 janv. 1901	2291		

Ici aussi se remarque une chute en poids accompagnée d'hypoglobulie après la seconde infection.

Expérience XXII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	3260		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2630		id. sur agar.
	13 nov. 1900	2311	4.260.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2320		
Mort le	22 déc. 1900	2342		

27 jours après la seconde infection, on note une baisse du poids, et un chiffre de globules rouges de 4 260.000.

Expérience XXIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2522		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2719		id. culture sur agar.
	10 nov. 1900	2520	4.400.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2520		
Mort le	23 déc. 1900	2340		

Comme chez les précédents animaux, la première infection semble bénigne, le poids se relève même; 24 jours après la seconde, il tombe de 2719 à 2520 gr.; les hématies sont alors au nombre de 4.400.000.

Expérience XXIV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2045		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2718		id. culture sur agar.
	9 nov. 1900	2770	4.400.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2862		
Mort le	22 déc. 1900	2750		

La première infection n'arrête pas le développement de l'animal, non plus que la seconde, malgré le chiffre subnormal d'hématies que nous avons trouvé.

Expérience XXV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	8 mars 1900	2620		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2770		id. culture sur agar.
	14 nov. 1900	2574	3.500.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2718		
Mort le	24 déc. 1900	2541		

Ici encore, la première inoculation n'a pas d'effet apparent ; la seconde détermine la baisse du poids et du nombre des hématies.

Expérience XXVI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	3 mars 1900	2952		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	16 oct. 1900	2730		id. culture sur agar.
	13 nov. 1900	2506	4.130.000	
Tuberculosé le	2 déc. 1900	2530		
Tuberculosé le	26 févr. 1901	2310		
Mort le	3 avril 1901	1592		

Dès le début se dessine la descente du poids, et l'hypoglobulie est manifeste 28 jours après la deuxième infection.

Expérience XXVII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	2 juin 1899	1715		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	1994		id. sur agar.
	22 oct. 1900	1760	4.020.000	
Mort le	25 oct. 1900	1390		

A noter encore l'absence de réaction à la première infection et la double baisse du poids et du taux des hématies après la seconde.

Expérience XXVIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	2 juin 1899	1455		par inj. intraveineuse d'une émulsion sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2345		id. culture sur agar.
	22 oct. 1900	2380	4.450.000	
	5 déc. 1900	2532	5.350.000	
Mort le	22 déc. 1900	2400		

La première intervention n'empêche pas le développement de l'animal ; la seconde n'affecte pas le poids, et après une hypoglobulie moyenne, il y a tendance manifeste à la récupération du taux initial.

La mort survient malgré cette tendance de l'organisme à réagir, et à l'autopsie nous constatons que les poumons sont atteints de tuberculose miliaire généralisée.

Expérience XXIX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	2 juin 1899	1490		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2980		id. sur agar.
	22 oct. 1900	2585	4.087.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2544		
Mort le	22 déc. 1600	2585		

Ceci est encore un animal en voie de développement, et que n'affecte pas la première infection ; la seconde intéresse le poids et les hématies qui s'abaissent. La 3e intervention est rapidement fatale, et à l'autopsie nous trouvons les poumons remplis de nodules tuberculeux.

Expérience XXX.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	6 mai 1899	1610		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2710		id. sur agar.
	24 oct. 1900	2560	4.030.000	
	4 déc. 1900	2480	4.320.000	
Mort le	26 déc. 1900	2110		

Lapin en voie de développement aussi. Un mois, puis 2 mois et demi après la seconde infection, nous trouvons une hypoglobulie avec chute en poids. L'animal meurt trois mois après la seconde infection (tuberculose miliaire généralisée).

Expérience XXXI.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	6 mai 1899	1715		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2660		id. sur agar.
	3 nov. 1900	2538	5.750.000	
	6 nov. 1900	2510	6 070.000	
	5 déc. 1900	2700	6.280.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2724		
Mort le	11 janv. 1901	2176		

Animal en voie de développement, et dont le poids n'est pas affecté à la première infection, et peu à la seconde. Les énumérations des globules rouges nous donnent un chiffre quasi normal et progressivement ascendant. Il est probable que cet animal se trouvait à la période ascendante ou de récupération des globules rouges.

Expérience XXXII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	3 oct. 1899	1986		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	12 nov. 1899	2340		id. sur agar.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2970		id. sur agar.
	6 nov. 1900	2950	4.600.000	
	7 nov. 1900	2944	4.060.000	
	15 déc. 1900	3036	5.070.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	3040		
Mort le	29 déc. 1900	2516		

Cet animal subit trois infections à différentes époques avant l'énumération. Lors de la première il était en voie de développement, et, comme on le voit, celui-ci continue, même après la seconde. Lors de la troisième infection, le 26 sept. 1900, il pèse 2970 gr.

Quand nous faisons l'énumération des globules rouges, l'animal est probablement à la période ascendante ou de récupération, car à chaque énumération nous constatons un chiffre plus élevé.

A l'autopsie, tuberculose pulmonaire aiguë.

Expérience XXXIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	3 oct. 1899	1597		par inj. intraveineuse d'une culture sur bouillon.
Tuberculosé le	12 nov. 1899	1951		id. sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2690		id. sur agar.
	7 nov. 1900	2607	5.300.000	
	9 déc. 1900	2800	5.600.000	
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2820		
Mort le	4 févr. 1901	1700		

Le développement de ce lapin n'est pas entravé par les deux premières infections. Deux, puis trois mois après la troisième, l'animal semble récupérer son poids et ses hématies. La quatrième intervention lui est fatale, encore est-ce à longue échéance, et à l'autopsie nous constatons une tuberculose pulmonaire généralisée.

Expérience XXXIV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	10 mars 1899	1950		par inj. intr. d'une culture sur pommes de terre.
Tuberculosé le	3 oct. 1899	2334		id. sur bouillon.
Tuberculosé le	12 nov. 1899	2220		id. sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2610		id. d'une émuls. de culture sur bouillon.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
	3 nov. 1900	2331	4.170.000	
Tuberculosé le	25 déc. 1900			
Mort le	27 déc. 1900	2041		

L'énumération est faite 38 jours après la quatrième infection. Malgré une chute du poids, le nombre des hématies n'est que de 1/3 inférieur à la moyenne.

Expérience XXXV.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Remarques
Tuberculosé le	10 mars 1899	2428		par inj. intr. d'une culture sur pommes de terre.
Tuberculosé le	3 oct. 1899	2430		id. sur bouillon.
Tuberculosé le	12 nov. 1899	2681		id. sur bouillon.
Tuberculosé le	8 mars 1900	2831		id. d'une émulsion de cult. sur bouillon.
Tuberculosé le	26 sept. 1900	2452		id. sur bouillon.
	24 oct. 1900	2400	4.675.000	
	1 déc. 1900	2490	4.900.000	
Mort le	10 janv. 1901	1810		

Les trois premières interventions n'affectent guère l'animal. Les énumérations faites respectivement 28 et 65 jours après la cinquième infection nous donnent un chiffre relativement élevé de globules rouges : l'animal est à la période de remonte au double point de vue des érythrocytes et du poids.

CONCLUSIONS.

Les énumérations faites régulièrement pendant l'évolution de la tuberculose (expériences I à IX), ainsi que celles faites isolément à différents stades de la tuberculose chez de nombreux lapins, nous permettent les conclusions suivantes :

1° Toute infection tuberculeuse amène une hypoglobulie progressive atteignant son maximum du 20e au 30e jour, le chiffre des hématies étant devenu souvent inférieur à 3.000.000. C'est ce qu'on constate dans toutes les expériences à l'exception de l'expérience VIII (après la 2e infection).

2° Si l'infection tuberculeuse devient rapidement mortelle, l'hypoglobulie persiste et parfois augmente jusqu'à la mort; et au moment de celle-ci, à part les dénouements tout à fait foudroyants (par complications?) le nombre des globules rouges est toujours réduit au delà de la moitié, par conséquent inférieur à 3.000.000 (exp. II). Si par contre la survie après infection est de un mois et demi à 2 mois et au delà, l'hypoglobulie, après avoir atteint son maximum du 20e au 30e jour, disparaît peu à peu, et environ deux à trois mois après l'infection, le chiffre des globules rouges

est devenu presque normal (expériences VI, VII, VIII, IX, XXXI, XXXII, XXXIII).

3° Si l'animal est tenu en observation et succombe plus tard à cette première infection, il se produit, au moins quelques jours, d'ordinaire quelques semaines avant la mort, une hypoglobulie croissante (exp. XVII).

L'hypoglobulie nous paraît donc bien être un symptôme constant d'une infection tuberculeuse atteignant une certaine intensité, quoique, nous le répétons, à certains stades de l'évolution tuberculeuse, elle puisse ne pas encore avoir apparu ou avoir disparu temporairement.

Si l'on compare les variations des globules rouges et celles du poids il y a d'abord à signaler qu'en général elles se produisent dans le même sens et sensiblement au même degré (comme exemple, entre autres, l'expérience VII, après la première infection). Toutefois, il arrive que le poids baisse alors que le taux des globules rouges reste encore constant (Expérience VIII) ou inversément; de même l'hypoglobulie peut persister ou augmenter encore, alors que le poids se relève déjà et inversément. Mais ces cas de discordance entre les variations des poids et celles du nombre des globules rouges constituent l'exception.

2° Modifications de la teneur du sang en hémoglobine.

La détermination de la teneur du sang en hémoglobine est de pratique courante en clinique; elle a surtout et souvent été faite chez les phthisiques. Dans cette maladie où, en général, il y a infection mixte, on signale(1) une diminution de la teneur en hémoglobine, parfois minime, parfois considérable, comme dans un cas cité par von Limbeck, où le taux de l'hémoglobine était réduit au quart de la normale. Cette diminution de la teneur du sang en hémoglobine existerait toujours dans la phthisie, alors même que le nombre de globules rouges reste normal (von Limbeck; Dehio)(2).

Voyons ce qui se présente dans la tuberculose expérimentale chez le lapin.

Technique. — Pour l'évaluation de la quantité d'hémoglobine, nous nous sommes servi de l'hématomètre de Fleischl. Mais au lieu d'employer le petit tube capillaire recommandé par celui-ci, nous nous sommes servi, pour prélever le sang, d'une pipette graduée, construite d'après les indications de Miescher, nous conformant pour le reste à toutes les prescriptions qu'exige cette détermination.

(1) et (2) Mêmes auteurs et ouvrages que page 103, en note.

Chez une première série d'animaux, nous avons déterminé à la fois la teneur en hémoglobine et le nombre des globules rouges. Dans une seconde série, nous nous sommes borné à l'analyse de la matière colorante.

A) *Animaux chez lesquels furent déterminées à la fois la teneur en hémoglobine et la richesse en globules rouges.*

Les lapins des expériences 36 et 37 figurent déjà au chapitre des globules rouges sous les numéros 7 et 8. Nous ne reviendrons pas sur les détails concernant ces animaux. Nous avons commencé à déterminer la teneur en hémoglobine de leur sang lors de la deuxième infection.

Expérience XXXVI (cf. diagr. III).

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Hémoglobine
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3190		
Tuberculosé le	13 mars 1901	3030		
	15 mars 1901	2952	6.665.000	12.13
	19 mars 1901	3000	6.150.000	11.97
	9 avril 1901	2852	5.250.000	11.48
	19 avril 1902	2800	6.700.000	10.05
	1 mai 1902	2700	6.600.000	9.03
	7 mai 1902	2637	6.950.000	11.97
Tuberculosé le	8 mai 1902	2590		
	20 mai 1902	2454	3.980 000	8.85
	25 mai 1902			9.33
	31 mai 1902	2387	4.950.000	

Comme on voit, après cette deuxième inoculation, et après la troisième, il y a diminution parallèle de l'hémoglobine et des globules rouges. Il n'y a de discordance qu'entre les déterminations faites vers les 40e et 50e jours (19/4 et 1/5) où le nombre des globules rouges est redevenu normal tandis que la teneur en hémoglobine a continué à baisser.

Expérience XXXVII (cf. diagr. IV).

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Hémoglobine
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3444		
Tuberculosé le	13 mars 1901	2995		
	17 mars 1901	2853	5.600.000	
	4 avril 1901	2725	6.300.000	11.97
	9 avril 1901	2753	6.100.000	11.97
	24 avril 1901	2600	6.400.000	10.05
	3 mai 1901	2415	6.080.000	9.09
Tuberculosé le	8 mai 1901	2370		
	14 mai 1901	2208	3.450.000	8.64
Mort le	16 mai 1901	2008		

Si la deuxième inoculation ne détermine pas, chez cet animal, une diminution des globules rouges, il n'en est pas de même de l'hémoglobine dont la descente est manifeste ; après la troisième inoculation, il y a chute simultanée des globules rouges et de l'hémoglobine ; mais, alors que les globules rouges, de 6.000.000 sont tombés à 3.450.000, soit

près de moitié, la matière colorante, dosée à l'appareil Fleischl, ne diminue que de 9.09 à 8.64. Comme il est difficile d'admettre que les érythrocytes soient devenus plus riches en hémoglobine, on doit se demander si quelque matière colorante du plasma n'a pas ici vicié le dosage, ce qui expliquerait cette discordance.

Expérience XXXVIII.

	Dates	Poids en gr.	Globules rouges	Hémoglobine
	25 déc. 1900	3037	5.600.000	
	12 mars 1901	2880	6.000.000	
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883		
	18 mars 1901	2868	5.970.000	11.98
	29 mars 1901	2832	6.050.000	11.87
	10 avril 1901	2778	5.000.000	9.17
	27 avril 1901	2735	6.300.000	9.57
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648		
	13 mai 1901	2634	4.700.000	9.81
	20 mai 1901	2632	5.200.000	
	29 mai 1901			7.65
	31 mai 1901	2640	4.300.000	7.65

Cet animal, le même que celui de l'expérience IX, a été examiné au point de vue de l'hémoglobine, 5 jours après la première infection.

Chez cet animal, les indications des courbes sont sensiblement parallèles.

B) *Animaux chez qui fut pratiqué le seul dosage de l'hémoglobine.*

Expérience XXXIX.

	Dates	Poids en gr.	Hémoglobine
Tuberculosé le	18 févr. 1902	1790	
	19 févr. 1902	1860	11.48
	26 févr. 1902	1810	11.18
	28 févr. 1902	1883	10.22
	12 mars 1902	1783	9.26
	9 avril 1902	2030	8.45
	14 avril 1902	2080	8.45

Expérience XL.

	Dates	Poids en gr.	Hémoglobine
	18 févr. 1902	1860	
Tuberculosé le	19 févr. 1902	1900	11.02
	28 févr. 1902	1756	10.06
	25 mars 1902	1730	9.90
	1 avril 1902	2083	9.52
	2 avril 1902	2055	8.60
	14 avril 1902	2173	7.66

Chez ces deux animaux, qui sont en voie de développement, nous voyons l'hémoglobine diminuer à la suite de l'infection, alors que le poids se relève ; nous avons

constaté la même chose pour les globules rouges chez les lapins des expériences XIV, XV et XVI.

Ces deux animaux étaient encore en vie au début de juin.

Expérience XLI.

	Dates	Poids en gr.	Hémoglobine
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2380	
	12 févr. 1902	2375	9.90
	18 févr. 1902	2344	9.52
	28 févr. 1902	2518	9.90
	25 mars 1902	2714	10.22
	2 avril 1902	2800	11.02
	14 avril 1902	mort accidentellement.	

Animal adulte pesant avant l'infection au-delà de 2300 gr.

Le 7 février 1902, il est tuberculosé à l'aide d'une émulsion de foie et de rate d'un cobaye tuberculeux.

Chez cet animal, la teneur en hémoglobine reste sensiblement la même après l'infection tuberculeuse, puis il y a une légère augmentation.

Le même phénomène se constate pour les hématies chez les lapins des expériences 7 et 8 (2e infection). Il dénote une infection apparemment bénigne.

CONCLUSIONS.

1. L'hémoglobine diminue toujours en même temps que les globules rouges.

2. D'autres fois l'hémoglobine diminue alors que le nombre des érythrocytes reste normal (exp. XXXVII).

3. Le nombre des globules rouges peut remonter vers la normale alors que le taux de l'hémoglobine continue à baisser (exp. XXXVIII).

4. Pendant la période prémortelle, il y a toujours chute simultanée des globules rouges et de l'hémoglobine (expériences XXXVI, XXXVII, XXXVIII).

5. Il n'y a pas parallélisme entre les variations de poids et les variations de l'hémoglobine (exp. XXXIX et XL).

6. Le lapin peut être tuberculeux (tuberculose bénigne) sans qu'il existe une diminution du taux de l'hémoglobine (XLI).

7. Toutefois, la détermination du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine pourrait révéler l'existence d'une tuberculose alors que l'augmentation en poids semblerait l'exclure; mais inversément, à certaines périodes de l'évolution tuberculeuse où la chute en poids dénote le progrès de l'infection, on peut trouver un nombre normal de globules rouges avec teneur tantôt normale tantôt subnormale en hémoglobine.

3° VARIATIONS DE LA RÉSISTANCE DES HÉMATIES POUR LES SOLUTIONS SALINES.

Quelques auteurs (MARAGLIANO, VON LIMBECK (1), etc.) ont établi qu'il existe une différence entre la résistance des globules rouges de l'homme sain et de l'homme malade. Dans le cas particulier de la tuberculose humaine MARAGLIANO a trouvé une diminution de la résistance. Nous avons également, à ce point de vue, fait l'étude des globules rouges chez des lapins tuberculeux.

Technique. — Nous suivîmes la méthode décrite par HAMBURGER (2), que nous avons appropriée au cas particulier du lapin. Après les essais d'orientation, nous nous sommes arrêté au modus faciendi suivant : on prépare 12 solutions de chlorure de sodium dans l'eau distillée, aux titres successifs de 0,45 %, 0,46 %, 0,47 %, jusque 0,60 %. De chacune de ces dilutions on met 2 c.c. dans de petits tubes identiques; on y laisse tomber deux gouttes du sang à examiner; on réalise un mélange intime par agitation, puis on centrifuge avec soin. Cette dernière manœuvre accomplie, on compare la coloration de la couche liquide, les globules rouges étant réunis au fond. Comme résistance limite, on considère la solution la moins concentrée où le liquide est légèrement, mais de façon manifeste, coloré en rose.

Voici les résultats des expériences ainsi instituées :

Expérience XLII.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2600	0.50
	26 déc. 1901	2607	0.50
	6 janv. 1902	2564	0.50
	31 mai 1902	2027	0.48
Mort le	8 févr. 1902	1735	

Animal d'un poids constant d'environ 2600 gr. La limite de résistance est indiquée le jour de l'infection par la solution à 0,50 %. Le 31 mai 1902, c'est-à-dire, 46 jours plus tard, elle est indiquée par la solution à 0.48 %.

L'animal meurt 50 jours après l'infection ; le poids est tombé à 1735 gr.

Expérience XLIII.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2432	0.52
	26 déc. 1901	2343	0.52
	19 janv. 1902	2667	0.52
	29 janv. 1902	2160	0.52
	3 févr. 1902	2006	0.52

(1) VON LIMBECK : Ouvrage cité page 103, en note.

(2) Archiv. für Physiol., 1886, p. 476; 1887, p. 31. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 26; N. F., Bd. VIII, p. 414. Ref. VON LIMBECK, op. cit., p. 37.

Environ 50 jours après l'infection, le poids de ce lapin est tombé de 2432 gr. à 2006, tandis que la résistance n'a pas changé.

Nous abandonnons l'observation à cette date, et l'animal sert à d'autres expériences.

Expérience XLIV.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2535	0.52
	26 déc. 1901	2550	0.52
	19 janv. 1902	2445	0.52
	3 févr. 1902	2380	0.52

Cet animal, infecté comme les deux précédents, le 16 décembre 1901, ne présente pas encore de modifications du pouvoir hémolytique des érythrocytes environ 45 jours après l'inoculation.

Le poids, qui dépassait 2500 gr. avant l'infection, tombe légèrement. Deux mois et demi plus tard, (le 3 février), il est réduit à 2380 gr. A cette époque nous abandonnons l'observation.. L'animal vivait encore au début de juin.

Expérience XLV.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2400	0.52
	26 déc. 1901	2435	0.52
	19 janv. 1902	2420	0.55
	3 févr. 1902	2330	0.52

L'animal se trouve dans les mêmes conditions que le précédent; il fut infecté le même jour et de la même manière. Il présente, un mois après l'infection, (19 janv. 1902), une légère modification de la résistance des érythrocytes; mais elle ne persiste pas, et à quelque temps de là, le 3 février 1902, nous retrouvons le chiffre initial.

Cet animal était encore en vie au début de juin.

Expérience XLVI.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2406	
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2400	0.50—0.55 (1)
	26 déc. 1901		0.52—0.55
	6 janv. 1902	2380	0.52—0.55
	12 janv. 1902	2290	0.55
	29 janv. 1902	2282	0.50
Mort le	24 avril 1902	1952	

C'est l'animal qui fut déjà l'objet de l'expérience nº 6. Nous ne déterminons le degré de résistance que lors de la 2e inoculation, le 16 décembre 1901. Elle est alors comprise entre 0.52 et 0.55, et reste invariable jusqu'au 6 janvier 1902. Lors des déterminations suivantes nous ne trouvons que 0.50 (29 janvier 1902).

(1) Lorsque nous annotons comme résultat deux chiffres, cela veut dire que pour la première concentration la coloration est trop intense pour être notée comme résultat et que pour la seconde le liquide est complètement décoloré, les solutions intermédiaires n'ayant pas été utilisées.

Expérience XLVII.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	7 févr. 1902	1978	0.52
	12 févr. 1902	1950	0.53
	14 févr. 1902	2013	0.53
	15 févr. 1902	2113	mort par embolie.

Animal en voie de développement, pesait le jour de l'inoculation, 1978 gr. La solution la moins concentrée où nous remarquons encore une légère coloration est à 0.52 °/o. Le 12 février 1902 et le 14 février 1902, c'est celle à 0.53 °/o. La résistance des hématies aurait donc légèrement diminué.

L'animal meurt par embolie alors que nous pratiquions une nouvelle injection intraveineuse de culture pure.

Expérience XLVIII.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2593	0.55
	8 févr. 1902	2595	0.55
	12 févr. 1902	2630	0.55
	18 févr. 1902	2613	0.55
	26 févr. 1902	2610	0.53
	28 févr. 1902	2600	0.53
	1 avril 1902	2543	0.52
	9 avril 1902		0.54
	26 avril 1902	2410	0.48

Animal à poids moyen constant supérieur, avant l'infection, à 2593 gr. Inoculé le même jour (7 février 1902) et d'une façon identique au précédent; il présente d'abord une légère augmentation, puis une diminution de poids.

A mesure qu'on s'éloigne du jour de l'infection, les solutions limites deviennent de moins en moins concentrées, sauf une exception le 9 avril 1902. Le 26 avril 1902 la limite est tombée à 0.48 °/o.

Ce lapin vivait encore à fin mai.

Expérience XLIX.

	Dates	Poids en gr.	Résistance
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2380	
	12 févr. 1902	2375	0.58
	15 févr. 1902	2352	0.58
	18 févr. 1902	2344	0.58
	26 févr. 1902	2359	0.58
	8 mars 1902	2540	0.54
	1 avril 1902	2770	0.50
	2 avril 1902	2800	0.50
	14 avril 1902	2780	0.48 mort accidentellement.

Cet animal figure déjà plus haut sous le n° XLI.

Le 7 février 1902, jour de l'infection, il pèse 2380 gr. La résistance des hématies est relativement faible (0.58). Celle-ci reste stationnaire jusque vers le 26 février 1902,

Le 8 mars 1902, elle augmente, et à partir de ce jour nous trouvons des solutions de plus en plus faibles jusqu'au 14 avril 1902, jour où l'animal meurt accidentellement.

Le poids, resté stationnaire aussi jusque vers le 26 février 1902, remonte assez considérablement à partir de cette date.

CONCLUSIONS.

Ces expériences démontrent que dans la tuberculose expérimentale la résistance des globules rouges ne varie pas dans de grandes limites; en effet, pour les animaux des expériences XLII, XLIII, XLIV, XLV, XLVI, un mois et demi après l'inoculation le degré de résistance des hématies n'a pas encore sensiblement varié.

A une époque plus éloignée de l'infection (exp. XLVIII et LXIX) ou bien en cas d'infection rapidement mortelle (exp. XLII) les globules rouges présentent un léger degré d'augmentation de résistance.

Bien que ces dernières expériences, pour être tout-à-fait concluantes, devraient porter sur un plus grand nombre d'animaux, nous croyons pouvoir admettre qu'à un stade avancé de la tuberculose expérimentale chez le lapin, la résistance des globules rouges augmente, et que dès lors le pouvoir osmotique de ces éléments ainsi que du plasma est augmenté; ceci est tout naturel lorsque l'animal tuberculeux est au stade de consomption (lapins XLII et XLVIII), mais se comprend mal quand le poids augmente (exp. XLIX).

Chapitre II.

VARIATIONS DU NOMBRE DES LEUCOCYTES.

D'après METSCHNIKOFF et plusieurs autres auteurs, la phagocytose serait un des principaux, si pas l'unique moyen de défense que l'organisme met en œuvre vis-à-vis des invasions microbiennes. L'étude des variations du nombre des globules blancs offrait donc dans l'occurrence un intérêt tout particulier.

Dans le cas spécial de la tuberculose humaine, il y a tantôt légère hyperleucocytose, tantôt nombre normal de globules blancs, tantôt hypoleucocytose(1).

Nous avons voulu réunir quelques chiffres à ce sujet, pour le cas spécial de la tuberculose expérimentale chez le lapin.

Technique. — Comme appareil, nous nous sommes servi de l'appareil de THOMA, le sang étant dilué au 10e et non au 100e comme pour l'énumé-

(1) Dans un cas cité par VON LIMBECK, où les globules rouges étaient tombés à 730,000, les globules blancs n'étaient plus qu'au nombre de 4,300.

ration des globules rouges. Le liquide de dilution auquel nous avons donné la préférence est celui de TÜRK (1), qui dissout parfaitement les globules rouges et colore en violet les noyaux des leucocytes.

Les préparations étant faites avec les mêmes soins que pour les globules rouges, nous faisions l'énumération des leucocytes visibles dans tous les petits carrés. Pour chaque dilution, nous faisions de trois à cinq préparations afin d'obtenir une moyenne exacte.

Nous suivrons pour l'exposé de ces expériences le même ordre que pour nos recherches sur les globules rouges, c'est-à-dire que nous donnons d'abord les protocolles des animaux chez qui furent pratiquées des énumérations multiples et suivies des globules blancs au cours de l'évolution de leur tuberculose; ensuite ceux des lapins chez qui des énumérations isolées ont été faites à divers stades de l'infection.

Chez tous ces animaux, nous avons compté en même temps les globules rouges. Quelques unes de ces dernières énumérations se trouvent déjà relatées au chapitre I.

Expérience L.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3670	7.150.000	13.000
	29 déc. 1900	3670	7.150.000	12.200
	15 janv. 1901	3272	2.250.000	11.050
	2 févr. 1901	2854	3.720.000	7.600
	5 févr. 1901	2818		6.000
	15 févr. 1901	2413		

Cet animal est celui de l'expérience 1.

Comme on le voit, le nombre des leucocytes diminue d'une façon constante, ainsi que le poids. alors même que les globules rouges manifestent une tendance à la remonte.

Expérience LI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	24 déc. 1900	2907	4.380.000	
	9 janv. 1901	2653	3.350.000	13.500
	13 janv. 1901	2654	2.525.000	14.600
	15 janv. 1901	2523	2.250.000	17.600
Mort le	16 janv. 1901	2396		

Les renseignements relatifs à cet animal figurent déjà au protocolle nº 2.

A l'encontre de ce qui s'observe chez le lapin précédent, nous voyons ici le nombre

(1) Le liquide de TÜRK est composé de : acide acétique glacial 3,00; eau distillée 300,00; violet de gentiane 0,05. (Cfr. ERNST BECKER : *Hämatologische Untersuchungen*. Deutsche med. Wochenschr., Nº 35, p. 559, 1900.)

des globules blancs augmenter de façon notable, tandis que le chiffre des globules rouges et le poids diminuent. Mais, nous l'avons dit plus haut, la diminution en poids antérieure à l'infection, la mort rapide après celle-ci et les signes nécropsiques nous obligent à admettre un état morbide antérieur à la tuberculose. Cet exemple démontre qu'on ne doit pas attribuer à la tuberculose tout ce que l'on constate chez les tuberculeux.

Expérience LII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	6 sept. 1901	2270		
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2400	6.000.000	
	21 sept. 1901	2406	5.800.000	13.000
	11 oct. 1901	2220	2.975.000	8.500
	14 déc. 1901	2432	5.500.000	14.000
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2400		

Cet animal figure déjà au chapitre des globules rouges sous le nº 6. Il n'a été observé au point de vue des leucocytes que dans l'intervalle compris entre la première et la deuxième infection.

Expérience LIII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883	5.600.000	
	18 mars 1901	2868	6.050.000	13.250
	10 avril 1801	2778	5.000.000	12.600
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648	6.300.000	
	13 mai 1901	2654	4.700.000	10.500
	31 juin 1901	2640	4.300.000	12.000
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2840	5.310.000	

C'est l'animal dont il est question plus haut, à l'expérience 9.

Ici, on le voit, les modifications des éléments figurés sont peu marquées après la première infection. La baisse en poids est sensiblement progressive. Le 13 mai 1901, 5 jours aprés la deuxième infection, les globules rouges sont tombés de 6.300.000 à 4.700.000 et les globules blancs de 12.610 à 10.500.

Le 31 mai 1901, les érythrocytes ne sont plus qu'au nombre de 4.300.000, les globules blancs ont légèrement augmenté. A cette époque, comme nous l'avons dit plus haut, nous avons également cessé l'observation au point de vue des leucocytes.

Expérience LIV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3200	6.950.000	
	12 janv. 1901	2920	2.900.000	10.800
	4 févr. 1901	2930		9.700
	2 mars 1901	3007	5.450.000	8.500
Tuberculosé le	13 mars 1901	3030		
	15 mars 1901	2952	6.625.000	12.800
	19 mars 1901	3000	6.150.000	12.100
	9 avril 1901	2852	5.250.000	14.000
	19 avril 1901	2800	6.770.000	18.000

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
	20 avril 1901	2700	5.850.000	18.000
	7 mai 1901		6.950.000	13.500
Tuberculosé le	8 mai 1901	2690		
	12 mai 1901	2310		
	20 mai 1901	2454	3.980.000	14.000
	25 mai 1901	2390	4.950.000	10.400
	31 mai 1901	2387		
Mort le	23 juin 1901	1860		

La première infection détermine chez cet animal une diminution des globules blancs qui disparaît moins vite que celle des globules rouges ; après la 2e infection, tandis que les globules rouges diminuent d'abord légèrement pour augmenter ensuite et dépasser le nombre initial, les globules blancs augmentent en nombre, jusqu'à atteindre le chiffre de 18.000, pour retomber encore avant la 3e infection au chiffre de 13.000 (chiffre normal). La 3e infection provoque, au bout de 15 jours environ, une diminution marquée des leucocytes. Le poids décline depuis la première infection jusqu'à la mort.

Expérience LV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges.	Glob. blancs
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3444	6.6 0.000	
	17 janv. 1901	3070	3.510.000	8.530
	27 janv. 1901	3042	3.770.000	9.300
	5 févr. 1901	2963		
Tuberculosé le	13 mars 1901	2995		
	17 mars 1901	2853	5.600.000	14.150
	4 avril 1901	2725	6.300.000	12.570
	9 avril 1901	2753		13.800
	24 avril 1901	2600	6.475.000	14.600
Tuberculosé le	8 mai 1901	2370 par inj. intrapér. d'une cult. pure.		
	14 mai 1901	2208	3.425.000	9.000
Mort le	16 mai 1901	2008		

C'est le lapin de l'expérience 8.

Après la première infection, le lapin perd rapidement de ses hématies ; l'énumération des globules blancs, à l'époque où les érythrocytes ne sont plus qu'à 3.510.000, donne également un chiffre de plusieurs milliers au-dessous de la moyenne. Quand le lapin reprend en hématies, la quantité des globules blancs reprend dans les mêmes proportions La troisième injection est fatale à l'animal : les hématies tombent considérablement et les globules blancs descendent de 14.610 à 9.000.

Expérience LVI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intr. d'une émuls. de cult. sur bouillon, le	7 févr. 1901	2102		
Enumération, le	28 oct. 1901	2100	7.150.000	10.500
Mort le	7 févr. 1902	1960		

Chez cet animal, le nombre des hématies et des globules blancs est normal environ 7 mois et demi après la tuberculosation.

Expérience LVII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intr. d'un mél. d'une cult. sur bouill. et d'une culture sur agar, le	2 oct. 1901	2050		
Enumération, le	4 nov. 1901	1690	3.800.000	7.100
Mort le	26 janv. 1902	1629		

Une mois après cette infection, l'animal présente, en même temps qu'une hypoglobulie manifeste, une hypoleucocytose bien marquée.

Expérience LVIII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tubercul. avec les mêmes cult. et de la même manière que le précédent, le	2 oct. 1901	2830		
Enumération, le	23 oct. 1901	2380	2.350.000	8.300
Mort le	3 mai 1902	1700		

Expérience LIX.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberc. id. que les précédents, le	2 oct. 1901	2650		
Enumération, le	6 nov. 1901	2470	3.050.000	5.800
Mort le	29 nov. 1901	2100		

Expérience LX.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blanc
Tuberc. id. que les précédents, le	2 oct. 1901	2130		
Enumération, le	6 nov. 1901	1910	3.700.000	7.500
Mort le	8 déc. 1901	1830		

Chez ces quatre derniers lapins, nous avons fait les énumérations à des dates assez rapprochées de l'infection, et qui correspondent à l'époque où, chez nos lapins décrits plus haut, nous trouvons l'hypoglobulie et l'hypoleucocytose. On voit qu'à ces époques il s'est produit, ici aussi, une diminution très accusée et sensiblement pareille du nombre des globules rouges et des globules blancs, en même temps qu'une chute considérable du poids.

Expérience LXI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intr. de crachats d'un phthisique (dont les urines présentaient la diazoréaction) le	20 sept. 1901	2220		
Enumération le	23 oct. 1901	2050	3.825.000	5.000
Mort le	15 nov. 1901	1480		

Expérience LXII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé en même temps et de la même manière que le précédent, le	21 sept. 1901	2250		
Enumérations, le	24 oct. 1901	1740	2.800.000	9.600

Chez ces deux animaux, infectés le même jour, se produisent les modifications que nous avons rencontrées d'habitude : chute du poids, hypoglobulie et hypoleucocytose.

Expérience LXIII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intr. d'une émulsion de cult. sur agar, sur bouillon et sur pommes de terre, le	14 sept. 1901	2420		
Enumération, le	24 oct. 1901	1920	3.550.000	9.500
Mort le	21 nov. 1901	1692		

Remarque. — Des six lapins inoculés en même temps, celui-ci est le seul qui survive le 15 octobre 1901 ; 10 jours après l'inoculation, on constate une forte hypoglobulie avec hypoleucocytose.

Expérience LXIV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs
Tuberculosé par inj. intrapériton. d'une émulsion de poumons tuberculeux de lapin, le	14 sept. 1901	1720		
Enumération, le	18 nov. 1901	2050	6.600.000	10.900

Cet animal vivait encore au début de juin 1902. Des cobayes inoculés le même jour et avec la même émulsion moururent une vingtaine de jours après.

Nous retrouvons, environ deux mois après l'infection, un chiffre normal de globules rouges et de leucocytes.

C'est vers cette époque, d'ailleurs, que chez beaucoup de nos lapins, nous avons vu que la remonte des globules rouges et blancs était en voie d'accomplissement ou déjà terminée.

Conclusions.

Comme nous le disions plus haut, nous devons faire abstraction du nombre des globules rouges et blancs chez le lapins des expériences II et LI ; si en outre nous laissons de côté l'augmentation des globules blancs survenant après la 2e infection dans l'expérience LIV nous pouvons dire, d'une manière générale qu'il se produit, après infection tuberculeuse, dans le chiffre des globules blancs des variations de même ordre que dans celui des globules rouges ; en d'autres mots, l'hypoglobulie et l'hypoleucocytose sont deux symptômes concomittants et parallèles.

Toutefois, si l'hypoglobulie peut réduire les érythrocytes de 6 à 7,000,000 à un chiffre inférieur à 3,000,000 (réduction de plus de 50 % donc) l'hypoleucocytose atteint rarement à ce degré. En général, les leucocytes, de 12 à 13000 à l'état normal, ne tombent que jusqu'entre 9 et 7000 ; exceptionnement nous avons trouvé des chiffres en dessous de 6 et jusque 5000 (expériences LIX et LXI).

L'hyperleucocytose, qui serait si importante dans la lutte contre les infections, a été seulement observée chez le lapin LI, qui peut être éliminé,

nous l'avons dit déjà, et chez le lapin de l'expérience LIV, après la seconde infection. Chez ce dernier, l'hyperleucocytose est manifeste : le nombre des leucocytes atteint 18,000. Si elle était un phénomène constant chez les lapins infectés se trouvant au même stade que celui de l'expérience LIV au moment de l'hyperleucocytose, on pourrait considérer celle-ci comme une réaction favorable à l'amélioration. Mais les nombreuses énumérations de globules blancs, faites isolément chez des lapins tuberculeux se trouvant juste à une telle période de leur tuberculose, ne nous ont jamais donné un chiffre surnormal de globules blancs. De sorte que, à titre provisoire, nous admettons que l'hyperleucocytose du lapin de l'expérience LIV à la date des 19 avril 1901 et 20 avril 1901 est un phénomène accidentel (dû peut-être à une infection secondaire survenue par piqûre de la veine) et nous admettons que l'hyperleucocytose n'existe, chez le lapin, à aucun stade de l'infection tuberculeuse, quelle que soit sa gravité ou sa bénignité.

Chapitre III.

a) ALCALINITÉ.

D'après les expériences de divers auteurs(1) une diminution artificielle préalable de l'alcalinité du sang augmenterait la réceptivité de l'organisme pour l'infection; au contraire une augmentation de l'alcalinité élèverait son degré de résistance. D'autre part, on a voulu trouver un certain rapport entre l'alcalinité et l'immunisation active.

En nous plaçant à ces points de vue, et aussi pour suivre le plan logique de nos recherches, nous avons été amené à déterminer l'alcalinité du sang chez le lapin tuberculeux. Comme d'aucuns(2) croient avoir trouvé une relation entre le taux des leucocytes et le degré d'alcalinité, nous avons, chez quelques animaux, déterminé en même temps celui-ci et le chiffre des éléments figurés (globules rouges et globules blancs).

Ces diverses données, ainsi que le poids, se trouvent consignées dans les colonnes correspondantes de chaque tableau.

Outre, l'alcalinité, chez le lapin du premier protocolle (LXV), nous avons déterminé le chiffre des globules rouges et blancs; chez les autres animaux (LXVI et LXVII), le taux des seuls globules blancs; les trois tableaux qui suivent ne mentionnent que les poids et le degré d'alcalinité.

(1) NEUMAN : Zeitschrift für klin. Med. Bd. 19, Supplem., p. 135.

(2) L. Caro : *Ueber Leukocytose und Blutkalalescenz.* Zeitschrift f. klin. Med., XXX, 3/4, p. 339; Ref. Centralblatt für Physiologie, X, 1896, p. 484.

Tous ces lapins ont été examinés diverses fois, de façon suivie, au cours de l'évolution de leur infection.

Les derniers tableaux réunissent quelques examens isolés des éléments figurés et de l'alcalinité, chez des animaux pris à divers stades de leur tuberculose.

Technique. — Nous avons adopté, pour l'évaluation du degré d'alcalinité du sang, la méthode de Löwy-Zuntz. modifiée par le Dr C. S. Engel.

Elle consiste à doser, au moyen d'une solution d'acide tartrique titrée à 1 %, et sous contrôle du papier de tournesol, l'alcalinité globale d'un volume donné d'une dilution de sang au 1/100e. Cette alcalinité est exprimée par l'équivalent en grammes de NaOH de la quantité d'acide tartrique utilisée pour la neutralisation de 1000 parties de sang (1).

Expérience LXV.

Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
6 sept. 1901	2270			
20 sept. 1901	2400	6.000.000		
Tuberculosé le 21 sept. 1901	2406	5.800.000	13.000	
26 sept. 1901	2397	4.450.000		4.26
30 sept. 1901	2358	4.125.000		3.990
11 oct. 1901	2220	2.975.000	8.500	3.198
21 oct. 1901	2180	4.600.000		3.830
6 nov. 1901	2300	5.200.000		4.26
16 nov. 1901	2304	5.000.000	14.000	4.26
14 déc. 1901	2432	5.500.000		
Tuberculosé le 16 déc. 1901	2400			

Cet animal est déjà mentionné sous les numéros 6 et 52.

Le minimum d'alcalinité trouvé 3.198 correspond au minimum des globules rouges et des globules blancs. La diminution du degré d'alcalinité suit une marche progressive jusque vers le 11 octobre 1901, puis il se produit une remonte jusqu'au moment où l'animal a récupéré sensiblement ses éléments figurés. Le 16 novembre 1901, ces divers chiffres sont proches de la normale.

Expérience LXVI.

Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Alcalinité
Tuberculosé le 13 mars 1901	2883		
Tuberculosé le 8 mai 1901	2648		
Tuberculosé le 20 sept. 1901	2840	5.310.000	
26 sept. 1901	2792	4.350.000	4.53
30 sept. 1901	2820	3.920.000	3.46
8 oct. 1901	2710	4.300.000	2.93
15 oct. 1901	2663	3.400.000	3.19
Mort le 10 nov. 1901	1700		

(1) Cfr. Berliner klinische Wochenschrift, 1897.

Cet animal figure déjà au protocolle 9.

Ici, il y a une diminution régulière de l'alcalinité, qui tend à correspondre à la baisse des érythrocytes.

Expérience LXVII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Alcalinité
	1 juill. 1901	1818		
	6 sept. 1901	2107		
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2350		
	24 sept. 1901	2150	3.940.000	4.790
	3 oct. 1901	2310	3.200.000	3.73
Mort le	7 oct. 1901	1934		

Les détails concernant cet animal ont déjà été fournis à l'expérience IV.

4 jours après l'infection, on note un dégré normal d'alcalinité avec hypoglobulie. Après 13 jours, l'alcalinité a diminué de plus de 1 °/o. L'hypoglobulie s'est encore accusée.

La mort survient le 17e jour.

Expérience LXVIII.

	Dates	Poids en gr.	Alcalinité
Tuberculosé le	18 févr. 1902	1600	
	20 févr. 1902	1580	3.731
	12 févr. 1902	1728	3.464
	25 mars 1902	1752	3.999
	10 avril 1902	2030	3.630

Cet animal était encore en voie de développement lorsque, le 18 février 1902, nous pratiquons l'infection.

Les différentes déterminations de l'alcalinité ne nous montrent pas de différences notables. Il est vrai que le développement continue à suivre sa marche normale.

L'animal est encore en vie le 1 juin 1902.

Expérience LXIX.

Dates	Poids en gr.	Alcalinité
23 janv. 1902	2435	
7 févr. 1902	2380	3 990
18 févr. 1902	2359	2.930
26 févr. 1902	2462	3.190
8 mars 1902	2540	4.260
2 avril 1902	2800	4.530
10 avril 1902	2760	mort accidentellement.

Cet animal présente une baisse sensible de l'alcalinité; le poids continue à augmenter jusqu'au 10 avril 1902, date à laquelle l'animal meurt accidentellement.

Expérience LXX.

	Dates	Poids en gr.	Alcalinité
	23 janv. 1902	2630	
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2595	3.999
	14 févr. 1902	2632	3.198
	18 févr. 1902	2610	3.190

Dates	Poids en gr.	Alcalinité
26 févr. 1902	2640	2.930
8 mars 1902	2610	3.190
1 avril 1902	2543	4.264
9 avril 1902	2470	4.264

Animal d'un poids moyen, avant l'infection, d'environ 2600 gr. Le 7 février 1902, jour de l'inoculation, il pèse 2595 gr. Le degré d'alcalinité du sang est de 3.999 °/oo. Il se manifeste, ici aussi, une diminution graduelle de l'alcalinité jusque vers le 26 févr. 1902 (c'est-à-dire pendant environ 20 jours) ; à cette date elle est tombée à 2.930 °/oo.

On a remarqué que c'est vers cette époque que, chez les lapins de nos autres expériences, l'hypoglobulie est la plus marquée. Le poids n'a pas encore sensiblement varié.

Le 1 avril 1902, l'alcalinité est de 4.264, alors que le poids commence à sensiblement décliner.

L'animal vivait encore le 1er juin 1902.

Expérience LXXI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé par inj. intr. d'une émulsion de culture sur bouillon, le	7 févr. 1901	2102			
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	28 oct. 1901	2100	7.150.000	10.500	4.264
Mort le	7 févr. 1902	1960			

Chez cet animal le nombre des globules rouges, celui des globules blancs et le degré d'alcalinité sont normaux environ 7 mois et demi après la tuberculosation.

Expérience LXXII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé par inj. intr. d'un mélange d'une culture sur bouillon et d'une culture sur agar, le	2 oct. 1901	2050			
Enum. et déterm. de l'alcal., le	4 nov. 1901	1690	3.800.000	7.100	4.264
Mort le	26 janv. 1902	1629			

L'alcalinité est normale, malgré l'hypoglobulie et l'hypoleucocytose.

Expérience LXXIII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé comme le préc., le	2 oct. 1901	2830			
Enum. et déterm. de l'alcal., le	23 oct. 1901	2380	2.350.000	8.300	3.987
Mort le	3 mai 1902	1700			

Ici, il y a alcalinité subnormale en concomittance avec une hypoglobulie et une hypoleucocytose.

Expérience LXXIV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé comme les deux précédents	2 oct. 1901	2650			

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	6 nov. 1901	2470	3.050.000	5.800	3.464
Mort le	29 nov. 1901	2100			

Même remarque que pour le précédent.

Expérience LXXV.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé comme les trois précédents	2 oct. 1901	2130			
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	6 nov. 1901	1910	3.700.000	7.500	3.464
Mort le	8 déc. 1901	1830			

Même remarque que pour les expériences précédentes. Les autres renseignements concernant ces 4 lapins sont consignés au chapitre des globules blancs, page 130, Expérience LVII, LVIII, LIX et LX.

Expérience LXXVI.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé par inj. intr. d'une émulsion de crachats d'un phthisique (dont les urines presentaient de la diazo-réaction), le	20 sept. 1901	2220			
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	23 oct. 1901	2050	3.825.000	5.000	3.731
Mort le	15 nov. 1901	1480			

Un mois après l'infection, il y a ici, comme on voit, hypoglobulie, hypoleucocytose et diminution de l'alcalinité.

Expérience LXXVII.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Glob. blancs	Alcalinité
Tuberculosé comme le précédent, le	20 sept. 1901	2250			
Enumération et détermination de l'alcalinité, le	24 oct. 1901	1740	2.800.000	9.600	3.997
Mort le	16 nov. 1901	1380			

Ici enfin il y a forte hypoglobulie, légère hypoleucocytose et alcalinité peu accusée.

CONCLUSIONS.

De ces différentes évaluations, nous pouvons conclure que souvent, dans la tuberculose expérimentale chez le lapin :

1. L'alcalinité diminue aussitôt après l'infection, pour revenir peu à peu à ou vers la normale. (Exp. 65, 66, 69, 70.)

2. Qu'il y a un rapport évident entre les modifications de l'alcalinité et celles du nombre des éléments figurés. (Exp. 65, 73, 77.)

A propos des globules blancs, nous avons déjà vu qu'ils diminuent en même temps que les globules rouges; il y aurait donc un rapport étroit entre les modifications des globules rouges, des globules blancs, et de l'alcalinité (1).

b) DENSITÉ.

Au cours de la phthisie pulmonaire il y aurait, d'après certains auteurs (2), diminution de la densité du sang. Voyons ce qui se présente dans la tuberculose expérimentale chez le lapin, et si les changements de densité sont en rapport avec les modifications de la résistance des hématies, que nous venons d'étudier.

Nous avons donné la préférence à la méthode de HAMMERSCHLAG (3), qui consiste à prendre la densité d'un mélange de chloroforme et de benzol, dans lequel une goutte de sang reste parfaitement suspendue.

Malheureusement, à moins de faire des soustractions sanguines abondantes, ce qui apporterait un trouble grave à notre expérimentation, les méthodes où l'on opère avec de petites quantités de sang donnent des résultats assez fluctuants, par suite d'erreurs inévitables.

Laissant de côté de multiples déterminations, nous nous contentons de rapporter 3 expériences assez complètes; pour ces animaux, nous indiquons en même temps, à titre de comparaison, le nombre des globules rouges et les poids.

Expérience LXXVIII.

Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Densité
Tuberculosé le 24 déc. 1900	3190		
Tuberculosé le 13 mars 1901	3030	6.350.000	
9 avril 1901	2852	5.250.000	1.030
19 avril 1901	2800	6.700.000	1.044
1 mai 1901	2700	6.600.000	1.043

(1) Alors que de notre côté nous recherchions les modifications de l'alcalinité du sang chez le lapin tuberculeux, VON RIGLER de son côté publiait (*Das Schwanken der Alkalicität des Gesamtblutes und des Blutserums bei verschiedenen gesunden und kranken Zustanden.* Centralblatt f. Bakter. u. s. w., I Abth., Bd. XXX, 1901, p. 913) son très documenté et très intéressant travail. Nous sommes heureux de constater que nos résultats sont en tous points conformes aux siens et que, si les chiffres que nous avons trouvés sont dans leur ensemble un peu plus élevés, nous pouvons attribuer cette légère différence au fait que nous avons employé pour nos recherches une autre méthode.

(2) SCHMALTZ, PEIPER, DEVOTO : Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. II, cf. VON LIMBECK : *Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes*. p. 62, 1892.

(3) Wiener med. Wochenschr., p. 1018, 1890, cfr. VON LIMBECK, loc. cit., p. 9.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Densité
Tuberculosé le	8 mai 1901	2590		
	17 mai 1901	2530	4.200.000	1.026
Mort le	23 juin 1901	1860		

Animal déjà cité à l'expérience 7.

La densité, on le voit, suit de façon assez régulière les fluctuations du nombre des globules rouges. Dépassant 1040 pour 6.000.000 de globules rouges, elle tombe à 1026, lorsque le nombre des érythrocytes est descendu à 4.200.000.

Expérience LXXIX.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Densité
Tuberculosé le	24 déc. 1900	3444	6.600.000	
Tuberculosé le	13 mars 1901	2995	5.600.000	
	4 avril 1901	2725	6.300.000	1.039
	9 avril 1901	2753	6.200.000	1.037
	24 avril 1901	2600	6.475.000	1.037
Tuberculosé le	8 mai 1901	3370		1.023
	14 mai 1901	2208	3.425.000	1.023
Mort le	16 mai 1901			

Cet animal figure déjà à l'expérience 8.

Comme pour le lapin de l'expérience précédente, la densité diminue en même temps que le nombre des globules rouges. Elle atteint près de 1.040 pour une richesse en globules rouges de plus de 6.000.000; tombe à 1.022 quand celle-ci n'est plus que de 3.425.000.

La densité de 1.023 (constatée le jour même de la 3e infection), démontre que celle-ci peut baisser sans qu'il y ait diminution correspondante des globules rouges. Nous n'insisterons pas davantage sur ce point.

Expérience LXXX.

	Dates	Poids en gr.	Glob. rouges	Densité
Tuberculosé le	13 mars 1901	2883	6.000.000	
	29 mars 1901	2832	6.050.000	1.042
	10 avril 1901	2778	5.000.000	1.045
	27 avril 1901	2735	6.300.000	
Tuberculosé le	8 mai 1901	2648		
	13 mai 1901	2654	4.700.000	1.037
	31 mai 1901	2640	4.300.000	1.033
Tuberculosé le	20 sept. 1901	2840	5.310.000	
Mort le	10 nov. 1981	1700		

Cet animal a déjà servi à l'expérience 9.

La diminution de la densité, accompagnée d'hypoglobulie, est manifeste aprés la deuxième infection.

CONCLUSIONS.

Il en appert que la densité du sang diminue en même temps que se produit l'hypoglobulie, de même que nous avons vu que l'hémolyse, pour se produire, demandait en général des solutions plus faibles après infection tuberculeuse.

Chapitre IV.

AGGLUTINATION.

Au début de ce mémoire nous disions : « le diagnostic précoce de la tuberculose s'établit avant tout par la présence du bacille tuberculeux; ensuite par la réaction caractéristique à la tuberculine (KOCH-NOCARD); peut-être par l'agglutination (ARLOING) ». Ce dernier moyen de diagnostic a suscité dans ces derniers temps des discussions très vives.

Le phénomène d'agglutination acquerrait du coup une importance capitale si, comme l'a prétendu récemment KOCH (1), il est en quelque sorte la mesure du degré d'immunité, et par conséquent aussi de guérison de la tuberculose.

Nous avions à notre disposition des lapins se trouvant à toutes les époques de l'évolution tuberculeuse, plusieurs avaient subi une série d'infections successives, et pouvaient par conséquent, d'après l'affirmation de BEHRING, être supposés immunisés. Nous avons voulu aussitôt répéter les expériences de KOCH, en nous attachant à suivre en tous points sa méthode.

La poudre bacillaire nous a été fournie par la firme de Höchst a/M.

Bien que nous étant efforcé d'observer dans ses moindres détails la technique indiquée, et sans que nous sachions pourquoi, nos résultats, comme on va le voir, semblent n'être pas d'accord avec ceux de l'illustre savant allemand.

Nous avons examiné le pouvoir agglutinant d'un grand nombre de lapins normaux et d'animaux infectés, ceux-ci en partie avant et après l'infection.

Comme nos résultats furent très concordants, nous nous contentons de reproduire, dans les tableaux qui suivent, quelques unes des déterminations du pouvoir agglutinant.

Les lapins des deux expériences qui suivent ont été tuberculosés par injection d'une émulsion de rate et de foie de cobaye tuberculeux.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2535				
Agglutin. le	27 mars 1902	2615	+	—	—	—
id.	29 avril 1902	2663	+	—	—	—
Vit encore le 1 juin 1902.						
Tuberculosé le	16 déc. 1901	2401				
Agglutin. le	28 mars 1902	2551		+	—	—
id.	29 avril 1902	2558	—	—	—	—
Vit encore le 1 juin 1902.						

(1) *Ueber die Agglutination der Tuberkelbazillen und über die Verwerthung dieser Agglutination* von R. KOCH. Deutsche med. Wochenschr., No 48, p. 829, 1901.

Les deux animaux suivants font partie d'une série infectée par injection intraveineuse d'une émulsion de foie et de rate de cobaye tuberculeux.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	18 févr. 1902	1600	—	—	—	—
Agglutin. le	29 févr. 1902	1737	—	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	18 févr. 1902	1790	—	—	—	—
Agglutin. le	29 févr. 1902	2002	—	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Les trois animaux que voici sont, comme les précédents, infectés par injection intraveineuse d'une émulsion de foie et de rate de cobaye tuberculeux.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Avant l'infect.	15 mars 1902	2720	+? —	—	—	—
id.	18 mars 1902	2690	+? —	—	—	—
Tuberculosé le	16 avril 1902	2465	— —	—	—	—
id.	30 avril 1902	2460	— —	—	—	—
id.	17 mai 1902	2360	— —	—	—	—
id.	20 mai 1902	2410	— —	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Avant l'infect.	17 mars 1902	2176	—	—	—	—
Tuberculosé le	16 avrll 1902	2273				
Agglutin. le	25 avril 1902	2200	— —	—	—	—
id.	17 mai 1902	2166	—	—	—	—
id.	20 mai 1902	2060	— —	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	16 avril 1902	2324				
Agglutin. le	25 avril 1902	2496	— —	—	—	—
id.	30 avril 1902	2545	— —	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Les lapins des trois expériences suivantes sont tuberculosés par injection intraveineuse d'une émulsion de culture d'ARLOING, dite virulente par celui-ci.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	20 févr. 1901	2300				
Agglutin. le	16 avril 1902	2739	++	+	+	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	20 févr. 1901	2306				
Agglutin. le	17 avril 1902	2585	++	+	+	—
Mort le	18 avril 1902					
Tuberculosé le	20 févr. 1901	2070				
Aggutin. le	17 mars 1902	2260	++	+	+	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

L'infection des trois lapins suivants fut pratiquée par injection intraveineuse d'une émulsion de foie et de rate de cobaye tuberculeux.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2380				
Agglutin. le	17 mars 1902	2705	—	—	—	—
id.	24 mars 1902	2676	—	—	—	—
id.	10 avril 1902	2780	+	+	+	—
Mort accidentellement.						
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2593				
Agglutin. le	9 avril 1902			—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902					
Tuberculosé le	7 févr. 1902	2568				
Agglutin. le	30 avril 1902	2683	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Les deux lapins suivants font partie d'une série d'animaux infectés par injection intraveineuse d'une émulsion de poumon tuberculeux de lapin.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	6 févr. 1902	2189				
Agglutin. le	2 mai 1902	2306	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	6 févr. 1902	1850				
Agglutin. le	2 mai 1902	2980	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Cinq lapins inoculés en même temps et avec la même émulsion que les deux précédents, meurent l'un le 16 février 1902, un autre le 24 février 1902, un troisième le 19 avril 1902, un quatrième le 24 avril 1902; le cinquième vivait encore le 1 juin 1902.

Série d'animaux infectés par injection intrapéritonéale de crachats d'un phthisique (dont les urines présentaient la diazoréaction).

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	25 avril 1901	1450				
Agglutin. le	21 avril 1902	3589	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	25 avril 1901	1921				
Agglutin. le	2 avril 1902	2678		—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					
Tuberculosé le	25 avril 1901	1006				
Agglutin. le	5 avril 1902	2350	+	—	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

En même temps que les trois lapins cités, il en est encore inoculé cinq autres dont l'un meurt le 23 mai 1901, un autre le 16 juin 1901, un 3me le 7 décembre 1901, un 4me le 30 décembre 1901, le 5me vit encore le 1 juin 1902.

Lapins faisant partie d'une série d'animaux tuberculosés par injection intraveineuse d'une émulsion de poumons d'une femme phthisique.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	28 mars 1901	2510				
Agglutin. le	1 avril 1902	3840		+	--	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

Un cobaye et un lapin infectés le même jour et avec la même émulsion meurent le premier le 20 juin 1901, le 2me le 23 octobre 1901.

Lapins faisant partie d'une série d'animaux infectés par injection intraveineuse d'une émulsion de poumons tuberculeux de lapin.

	Dates	Poids en gr.	1 : 5	1 : 10	1 : 25	1 : 50
Tuberculosé le	13 mars 1901	2111				
Agglutin. le	1 avril 1902	2299	+	+	—	—
Vit encore le	1 juin 1902.					

De deux lapins inoculés en même temps, l'un meurt le 13 septembre 1901, l'autre le 28 février 1902.

En manière de conclusions : nous devons donc avouer que, tout en ayant déterminé le pouvoir agglutinant chez des lapins infectés de très diverses manières, depuis peu de temps et depuis de nombreux mois, nous n'avons jamais observé de pouvoir agglutinant dépassant 1/25.

Chapitre V.

ETAT NUTRITIF DES LAPINS TUBERCULEUX.

D'ordinaire, dans les expériences de laboratoire, on donne aux sujets d'expérience, avant et pendant celle-ci, une ration plus ou moins variée en quantité et en qualité. Par contre tous nos animaux, à part certaines exceptions intentionnelles et dont nous parlerons à peine ici, recevaient tous les jours, après avoir été pesés, une ration constante, composée (nous l'avons dit déjà) de 50 gr. d'avoine et 200 gr. de carottes provenant de la même provision. Cette ration, trop forte pour les jeunes animaux, était réduite en conséquence ; nous n'insistons pas davantage sur ces détails qui ne sont pas indispensables pour l'exposé qui suit.

Avant d'être inoculés, la plupart des lapins étaient amenés par une période préparatoire suffisamment longue à un état d'équilibre nutritif pour la ration en question; une exception se trouve mentionnée dans le protocolle du type 6 (page 146).

Voyons maintenant quelles modifications subit l'état nutritif, exprimé ici globalement par le poids, après l'infection.

Les nombreuses expériences instituées avec des bacilles d'origine différente, et par conséquent aussi de virulence plus ou moins différente,

comme aussi la résistance variable des animaux, parfois de même nichée, inoculés au même moment par les mêmes doses, démontrent que le poids présente, après infection, divers types de modifications.

Type 1. — L'animal en parfait équilibre nutritif peut, après infection, pendant des jours, des semaines et parfois des mois, conserver le même poids; puis pendant quelques jours, d'autres fois pendant des semaines, présenter, une baisse continue parfois considérable; et l'animal meurt.

Un exemple de ce genre se trouve consigné dans le tableau suivant :

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	12 nov. 1898	2129
	18 nov. 1898	2106
	23 nov. 1898	2094
	28 nov. 1898	2100
	3 déc. 1898	2124
	8 déc. 1898	2129
	13 déc. 1898	2096
	18 déc. 1898	2080
	23 déc. 1898	2054
	28 déc. 1898	2023
	12 janv. 1899	1983
	22 janv. 1899	2046
	1 févr. 1899	1964
	6 févr. 1899	1840
Mort le	8 févr. 1899	1673

Type 2. — D'autres animaux présentent pendant un temps variable après l'infection une certaine diminution du poids qui disparaît ensuite, puis au bout d'un certain temps ils rentrent dans la catégorie du premier type : baisse en poids, c'est-à-dire amaigrissement plus ou moins considérable et mort.

Voici un exemple de ce type :

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2740
	29 déc. 1900	2660
	2 janv. 1901	2510 poids le plus bas.
	4 janv. 1901	2569
	14 janv. 1901	2651
	24 janv. 1901	2652
	4 févr. 1901	2652
	15 févr. 1901	2730
	24 févr. 1901	2770
	4 mars 1901	2785
	14 mars 1901	2451
Meurt le	17 mars 1901	2049

Type 3. — Un nombre assez notable de lapins se comporte d'abord comme ceux du type 2. Mais le poids, au lieu de remonter, reste stationnaire à ce niveau inférieur pendant un temps plus ou moins prolongé, puis il se présente une baisse progressive du poids, suivie de la mort.

Les tableaux qui suivent sont des exemples de ce 3e type.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	21 déc. 1900	2890
	1 janv. 1901	2886
	10 janv. 1901	2730
	21 janv. 1901	2490
	31 janv. 1901	2458
	9 févr. 1901	2539
	19 févr. 1901	2558
	27 févr. 1901	2500
	6 mars 1901	2459
	15 mars 1901	2470
	26 mars 1901	2446
	6 avril 1901	2430
	15 avril 1901	2406
	24 avril 1901	2296
	5 mai 1901	2310
	14 mai 1901	2302
	24 mai 1901	2134
	4 juin 1901	2110
	14 juin 1901	2093
	24 juin 1901	2040
	27 juin 1901	1880
	30 juin 1901	1789
	3 juill. 1901	1622
Mort le	8 juill. 1901	1492

Tuberculosé le	14 janv. 1901	2683
	24 janv. 1901	2702
	4 févr. 1901	2597
	14 févr. 1901	2460
	24 févr. 1901	2430
	14 mars 1901	2481
	25 mars 1901	2436
	4 avril 1901	2143
	14 avril 1901	1981
	24 avril 1901	1930
	4 mai 1901	1830
	14 mai 1901	1794
	20 mai 1901	1738
Mort le	21 mai 1901	

Type 4. — D'autres fois la période stationnaire fait défaut et l'animal succombe après un délai plus ou moins prolongé, après avoir présenté une chute continue du poids.

Plusieurs exemples de ce type se trouvent consignés dans les tableaux qui précèdent, entre autres expériences 1—8. (Voir graphiques I et IV.)

Nous donnons dans le tableau suivant un exemple typique de cette chute en poids.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	2 oct. 1901	
	3 oct. 1901	2023
	13 oct. 1901	1966
	23 oct. 1901	1880
	3 nov. 1901	1871
	13 nov. 1901	1870
	23 nov. 1901	1710
Mort le	8 déc. 1901	1721

Tous ces animaux continuent, pendant toute l'évolution de leur tuberculose, à prendre entièrement la ration sus-indiquée; la baisse en poids est donc dûe, non à une diminution des ingesta, mais à une augmentation des egesta. Ce n'est que deux ou trois jours avant la mort que la ration peut ne pas être entièrement mangée.

Type 5. — Chez les lapins jeunes ou adolescents et qui devraient, pour la ration reçue, présenter un accroissement de poids notable, on voit, à la suite de l'infection tuberculeuse, survenir des modifications du poids analogues aux quatre types exquissés ci-dessus pour les lapins adultes. Souvent il se produit encore une augmentation en poids, mais de moindre importance que celle qui serait survenue en dehors de l'infection, d'autres fois l'arrêt du développement est pour ainsi dire complet, et de jeunes descendants de la grande race flamande, atteignant à l'état adulte 2500 à 3000 gr., restent pendant des semaines, et parfois des mois, stationnaires avec un poids de 1000 ou 1500 gr., c'est-à-dire le poids qu'ils avaient au moment de l'infection. Il se produit ensuite une légère chute et la mort survient.

Un exemple d'arrêt de développement chez un jeune lapin tuberculosé, se trouve consigné dans le tableau ci-dessous.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	8 mai 1901	1705
	20 mai 1901	1710
	6 juin 1901	1600
	14 juin 1901	1527
	24 juin 1901	1567

	Dates	Poids en gr.
	4 juill. 1901	1630
	14 juill. 1901	1706
	24 juill. 1901	1720
	4 août 1901	1720
	14 août 1901	1700
	23 août 1901	1603
	3 sept. 1901	1530
	13 sept. 1901	1490
Mort le	17 sept. 1901	1340

Type 6. — Si au lieu de donner aux lapins jeunes ou adultes la ration indiquée plus haut, laquelle donne en moyenne, après équilibre nutritif, un poids de 2500 gr. à 2700 gr., on leur donne à volonté, jour et nuit, de l'avoine et des carottes, d'aucuns présentent encore l'un ou l'autre type des variations de poids mentionnés ci-dessus, tandis que d'autres, qui consomment alors par jour 500 gr. de carottes et 100 gr. d'avoine, augmentent successivement en poids. Celui-ci peut atteindre 3000 gr. et davantage. Puis, à un moment donné, il se produit une baisse rapide du poids et l'animal tuberculeux succombe. Les mêmes variations en poids surviennent chez des lapins qui ne sont pas encore en parfait équilibre nutritif pour la ration donnée lors de l'infection.

Exemple d'un lapin reçevant une ration ad libitum, et qui présente une augmentation en poids suivie d'une chute brusque.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé par inj. intr. d'une cult. d'Arloing le	21 févr. 1902	2550
	1 mars 1902	2570
	10 mars 1902	2660
	21 mars 1902	2660
	31 mars 1902	2768
	11 avril 1902	2728
	14 avril 1902	2700
	15 avril 1902	2590
	16 avril 1902	2670
	17 avril 1902	2565
Mort le	18 avril 1902	2370

En résumé, chez les lapins en équilibre nutritif et rendus tuberculeux, le poids ne se maintient que d'une manière exceptionnelle et transitoire; le plus souvent ces animaux succombent à un niveau plus ou moins inférieur, et en tous cas à l'approche de la mort par tuberculose, il se produit une baisse du poids souvent notable; celle-ci, nous le répétons, malgré l'ingestion de la même ration.

Par conséquent l'infection tuberculeuse, à un certain degré d'intensité, précipite la désassimilation, agit en quelque sorte comme un poison catabolique; de là la perte en poids, l'émaciation, etc., ou, comme le disaient déjà les vieux cliniciens : l'infection tuberculeuse, même en dehors de toutes infections mixtes, détermine la consomption, la phthisie.

Voilà les conclusions qui se dégagent de nos nombreuses expériences et observations, dont quelques unes se trouvent reproduites ci-dessus. Nous ne pouvons évidemment relater et discuter ici les assertions confirmatives ou contradictoires formulées par de nombreux expérimentateurs et d'innombrables cliniciens sur ce même sujet.

Relevons seulement l'affirmation de Robin (1) qui a le mérite d'être de date récente, et aussi d'après cet auteur, d'être un moyen de diagnostic de la prédisposition à la tuberculose.

Il appert d'une série de publications que les candidats à la tuberculose (par conséquent non encore infectés), présenteraient une augmentation des coefficients respiratoires (augmentation de l'absorption de O et de l'élimination de CO_2). A moins qu'on ne démontre que ces personnes ne réagissent nullement à l'injection d'une dose suffisante de tuberculine, nous admettons qu'elles sont déjà porteurs de tubercules mais se trouvent à la même période que les lapins dont le poids se maintient, ou même augmente s'ils reçoivent à manger à volonté. Lorsqu'un organisme luttant contre l'infection tuberculeuse maintient son poids et son équilibre nutritif en ingérant des rations doubles ou triples, il est évident que les échanges gazeux comme aussi les échanges urinaires, doivent augmenter. En résumé la disproportion entre le poids et la ration, et les egesta d'autre part, peut constituer un symptôme d'une infection tuberculeuse latente ou non; mais elle n'a aucun rapport direct avec la simple prédisposition à la tuberculose.

Disons encore un mot d'une autre question très importante au point de vue clinique et qui se rattache à la nutrition, à savoir quel est l'état de la température du corps au cours de l'infection tuberculeuse chez le lapin.

Le phthisique est souvent, si pas toujours fébricitant; mais très souvent aussi il y a infection mixte, et la tuberculose pulmonaire ne se diagnostique que lorsque les tubercules s'ulcèrent et que l'infection mixte se produit. Les données cliniques ne nous renseignent donc point sur les variations thermiques déterminées uniquement par l'infection tuberculeuse.

---

(1) Robin et Binet : *La prophylaxie de la tuberculose pulmonaire par la connaissance de son terrain*. Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. IX. p. 181, 1901.

Cependant on sait que d'une part les affections tuberculeuses chirurgicales peuvent exister longtemps sans modifier la température du corps, et que d'autre part, en cas d'infection tuberculeuse généralisée (c'est-à-dire en cas de phthisie galopante) la fièvre s'allume parfois en dehors de toute expectoration, apparement en dehors de toute infection mixte.

L'infection tuberculeuse peut donc exister sans élévation de température, mais elle peut aussi à un certain moment provoquer celle-ci ; c'est ce que confirment nos mensurations de température rectale chez le lapin.

Si nous faisons abstraction des fluctuations à causes indéterminées, on constate en général, à la période où le poids décline, où la consomption bat son plein, une température rectale atteignant 40° et au-delà.

Si l'animal tuberculeux, recevant une ration illimitée et mangeant beaucoup peut parfois, en dehors de toute chute du poids, ou même pendant l'ascension du poids, présenter déjà une hyperthermie assez notable, quelques heures, parfois 48 heures déjà avant la mort apparait l'hypothermie.

L'intoxication tuberculeuse, en augmentant la désassimilation et les combustions peut donc déterminer l'hyperthermie, voire même un état fébrile. C'est ce qui explique, entre autres, que les tuberculeux humains afébriles présentent si facilement des poussées fébriles.

Chapitre VI.

HÉMATOTHÉRAPIE.

Les recherches exposées jusqu'ici ont pour objet la pathologie de la tuberculose expérimentale, et elles ont, croyons-nous, précisé certains troubles fonctionnels et certaines modifications anatomiques déterminées par cette infection.

Mais en présence des si nombreuses victimes que fait la tuberculose, tant parmi les animaux domestiques que chez l'espèce humaine, il est presque impossible de s'occuper d'expériences et de recherches sur cette infection sans songer au côté thérapeutique, sans se laisser entraîner, comme tant d'autres, à tenter dans cette voie quelques essais, malheureusement toujours négatifs jusqu'ici. Nous n'allons évidemment pas refaire l'historique général en cette question ; contentons-nous d'aborder un point spécial que nous avons expérimentalement élucidé, et donnons-en les résultats comme contribution négative à la solution de ce grand problème.

Comme nous nous sommes occupé en détail de l'étude du sang des animaux rendus tuberculeux et que nous y avons trouvé des altérations

marchant parallèlement à l'infection, il est certes intéressant d'examiner ici s'il n'y aurait pas moyen de faire disparaître ces altérations et éventuellement d'enrayer la marche de la tuberculose, en donnent aux animaux tuberculosés du sang normal d'un animal sain ; en un mot, en essayant l'hématothérapie chez le lapin tuberculeux à l'aide du sang normal d'un lapin non tuberculeux.

Nous sommes ainsi amené à exposer à la fin de ce mémoire des expériences antérieures en date à celles des chapitres précédents. C'est ce qui explique l'absence de l'étude hématologique après les transfusions.

Au premier abord, cette voie semble identique à celle inaugurée par RICHET (1) mais en y regardant de près, elle en diffère par l'idée directrice et par les moyens mis en œuvre.

RICHET injecta à ses animaux tuberculeux, par voie intrapéritonéale, le sang d'animaux réputés naturellement réfractaires, ou à peu près, à la tuberculose ; tels sont le chien, la chèvre, l'âne. Aussi, comme il injectait le sang d'une espèce animale à une autre, était-il arrêté bientôt dans le dosage, par la toxicité du sang et n'a-t il pu transfuser à l'animal tuberculeux que des quantités relativement minimes. Pour ces motifs, il se défend énergiquement et avec raison, d'avoir déterminé ainsi de la suralimentation et il affirme avoir au moins entrevu le premier le principe fondamental de la sérothérapie si brillamment élaborée et mise en pratique dans la suite par BEHRING au point de vue de la diphtérie.

Quant à nous, au contraire, ayant déjà trouvé lors d'essais isolés, antérieurs à ceux que nous publions ici, que le nombre des globules rouges diminuait considérablement parfois de plus de la moitié, nous avons cherché à faire disparaître ce symptôme en infusant directement dans les veines du lapin tuberculeux le sang artériel d'un lapin normal.

A cet effet, les deux animaux étant fixés, un tube de caoutchouc rempli de solution physiologique et terminé à ses deux extrêmités par une canule de verre effilée, est relié d'une part à la carotide de l'animal sain, d'autre part à la veine jugulaire de l'animal tuberculeux ; on soulève les pinces, et le sang artériel du premier animal afflue naturellement dans le système veineux du second. La diminution en poids de l'animal saigné, comme l'augmentation du poids de l'animal infusé, donnent la quantité du sang transfusé.

Les globules rouges du sang ainsi transfusé d'individu à individu de même espèce persistent, comme l'ont démontré entr'autres les expériences

(1) CH. RICHET : Travaux de labor. Tome III, 1895, p. 233 à 404.

de LANDOIS (1); on est presque autorisé à admettre que le sang transfusé tout entier continue à remplir chez son nouvel hôte les mêmes fonctions que chez l'animal dont il provient; en d'autres mots, il augmente simplement le volume sanguin du lapin infusé qui devient ainsi plus ou moins pléthorique. Les données recueillies par la sérothérapie, et en particulier les expériences de METSCHNIKOFF (2) sur l'action toxique et immunisante des organes sexuels de l'un sexe sur l'organisme de l'autre sexe, et inversément, nous ont amené à prendre des précautions encore plus minutieuses : la transfusion se fit de mâle à mâle ou de femelle à femelle, et les animaux à saigner sont laissés à jeun pendant 24 à 36 heures. Nous avons ainsi transfusé à des animaux tuberculeux, à des intervallles plus ou moins rapprochés, des quantités parfois considérables de sang normal comme le démontrent les protocolles ci-dessous.

Expérience A.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	1 nov. 1899	1410	
	17 nov. 1899	1410	infusé 9 gr. de sang.
Le poids subit une chute et le	2 déc. 1899	1285	infusé 46 gr. de sang.
Le poids se relève et le	27 déc. 1899	1519	
	8 janv. 1900	1600	
	19 janv. 1900	1700	
	5 févr. 1900	1804	
	15 févr. 1900	1900	
Puis le poids reste stationnaire, oscillant entre 1800 et 1900; le	5 mars 1900	1885	infusé 62 gr. de sang.
	6 mars 1900	1930	
	11 mars 1900	2008	
Poids autour duquel il continue à osciller; le	21 mars 1900	2229	infusé 47 gr. de sang.
Le poids reste stationn. et atteint le	26 mars 1900	2130	
Le poids continue ensuite à osciller entre 2000 et 2100 gr. jusqu'au	20 avril 1900	1970	
	28 avril 1900	1730	
Meurt le	30 avril 1900	1620	

Expérience B.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	6 mai 1900	1620	
	7 juin 1900	1783	infusé 27 gr. de sang.

(1) LANDOIS : Lehrbuch d. Physiol. d. Menschen, 1891, p. 164; cf. I. MUNK. Physiol. d. Menschen und d. Säugethiere, 1897, p. 25.

(2) METSCHNIKOFF : *Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines,* (4me mémoire) *Sur la spermotoxine et l'antispermotoxine.* Annales de l'Institut Pasteur. 1900 et Tiré à part.

	Dates	Poids en gr.	
	13 juin 1900	1438	infusé 71 gr. de sang.
	16 juin 1900	1400	» 54 » »
Mort le	17 juin 1900	1404	

A l'autopsie nous avons trouvé un épanchement sanguinolent abondant dans le péritoine.

Expérience C.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	11 mars 1900	1887	
	17 mars 1900	1780	
	25 mars 1900	1642	
	10 avril 1900	1530	
	25 avril 1900	1560	infusé 25 gr. de sang.
	26 avril 1900	1542	» 25 » »
	27 avril 1900	1540	» 73 » »
	28 avril 1900	1589	
	8 mai 1900	1670	» 23 » »
	17 mai 1900	1632	» 64 » »
	30 mai 1909	1710	» 25 » »
	8 juin 1900	1740	» 43 » »

Mort pendant l'opération, probablement par thrombus.

Expérience D.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	3 oct. 1899	1190	
	3 nov. 1899	1269	infusé 48 gr. de sang.
	11 nov. 1899	1340	
	20 nov. 1899	1400	
	24 nov. 1899	1445	chiffre maximum.
	26 nov. 1899	1391	
	4 déc. 1899	1290	infusé 36 gr. de sang.
	5 déc. 1899	1332	
	10 déc. 1899	1412	
	17 déc. 1899	1507	
	31 déc. 1899	1611	
	23 janv. 1900	1758	reste stationnaire
jusqu'au	5 mars 1900	1730	infusé 37 gr. de sang.
Le poids se relève ensuite légèrement et atteint le	16 mars 1900	1809	
Il retombe en dessous de 1800 gr. et le	21 mars 1900	1779	infusé 68 gr. de sang.
Le poids continue à descendre lentement le	24 mars 1900	1680	
Mort le	2 mai 1900	1470	

Expérience E.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	3 oct. 1899	1737	
	3 nov. 1899	1651	infusé 45 gr. de sang.

	Dates	Poids en gr.
Tuberculosé le	12 nov. 1899	1610
Le poids reste à peu près stationnaire jusqu'à la mort, le	8 févr. 1900	1603

Expérience F.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	2 juin 1899	1580	
	13 juill. 1899	1381	infusé 33 gr. de sang.
Le poids se relève ; le	28 juill. 1899	1500	autour duquel il oscille
	12 sept. 1899	1496	infusé 25 gr. de sang.
Le poids se relève et le	22 sept. 1899	1620	
	5 oct. 1899	1600	infusé 61 gr. de sang.
	15 nov. 1899	1590	infusé 55 gr. de sang d'un jeune lapin tuberculosé le 6 mai 1899 et pesant alors 1610 gr. et dont le poids était le 15 novembre de 2500 gr.
	9 déc. 1899	1810	poids maximum qui descend bientôt.
L'animal meurt le	20 oct. 1899	1594	

Expérience G.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	2 juin 1899	1380	
	13 juill. 1899	1387	infusé 47 gr. de sang
	12 sept. 1899	1584	» 53 gr. »
	5 oct. 1899	1547	» 55 gr. »
	15 nov. 1899	1442	» 40 gr. » d'un jeune lapin pesant lors de son infection, le 6 mai 1899, 1750 gr. et dont le poids était le 15 nov. 1899 de 2356 gr. (le poids a continué à monter).
	4 déc. 1899	1400	infusé 46 gr. de sang. Le poids reste absolument stationnaire entre 1400 et 1500 gr. jusqu'au
	2 mars 1900	1390	
	5 mars 1900	1377	infusé 32 gr. de sang
	20 mars 1900	1430	» 17 gr. »
	28 mars 1900	1461	» 36 gr. »
Mort le	28 avril 1900	1385	

Expérience H.

	Dates	Poids en gr.	
Tuberculosé le	2 juin 1899	1715	
	13 juill. 1899	1539	infusé 32 gr. de sang.
	12 sept. 1899	1722	» 37 » »
	5 oct. 1899	1870	» 48 » »
	10 nov. 1899	1904	» 28 » »
	4 déc. 1899	1903	» 40 » »

	Dates	Poids en gr.	
Le poids s'élève dépasse 2200 étant le	13 févr. 1900	2250	(maximum).
Puis descend lentement, il est le	8 mars 1900	1990	infusé 43 gr. de sang.
	16 mars 1900	2127	
	1 avril 1900	2211	
	4 mai 1900	2030	
	1 juin 1900	2142	
	20 juin 1900	2206	
	31 juill. 1900	2180	
	31 août 1900	2281	
	30 sept. 1900	2280	
Meurt le	25 oct. 1900	1390	

Conclusions.

D'après les expériences ci-dessus, comme d'après d'autres que nous n'exposons pas ici, nous sommes convaincu qu'à l'aide de la transfusion sanguine, pratiquée de n'importe quelle manière et aussi abondante qu'elle soit, il n'est pas possible d'arrêter l'évolution fatale de la tuberculose. Ce n'est donc pas un moyen curatif; tout au plus, peut-être, est-ce un moyen palliatif, comme tendrait à le prouver le relèvement du poids des animaux des expériences (A, F, G, H) après la transfusion. D'autre part, le sang d'animaux tuberculosés depuis de longues dates et dont le poids s'est relevé (expériences F, G) ne s'est pas montré plus efficace que le sang des lapins normaux, et cela malgré les quantités considérables (71 gr.) de sang transfusé.

Le sérum, ou plutôt, dans le cas présent, le sang d'animaux qui ont été ou sont encore tuberculeux, ne paraît donc pas être antituberculeux; à moins que par des intoxications répétées on ne parvienne, ainsi que le prétend Maragliano, à faire apparaître cette propriété.

En tous cas, ce qui ressort de nos multiples essais, c'est que le sang des animaux normaux et celui d'animaux préalablement rendus tuberculeux n'a, nous le répétons, d'action ni sur le virus, ni sur l'organisme infecté; quoiqu'il fasse probablement disparaître, d'une manière passagère au moins, les altérations sanguines.

Enfin, après plusieurs transfusions, la pléthore est parfois telle, qu'il peut se produire des suffusions sanguines, qu'on constate déjà, sur le vivant, du côté de la muqueuse oculaire.

Ce mémoire était déjà rédigé lorsque nous eûmes connaissance d'une communication faite à la Société de biologie dans la séance du 10 mai dernier par MM. Claude et Zaki, et dont un résumé a paru dans la

Semaine médicale du 14 mai, page 165. Ces auteurs ont étudié le sang dans les diverses formes de la tuberculose expérimentale chez le cobaye. Comme nous chez le lapin ils ont trouvé chez le cobaye une diminution des hématies et du taux de l'hémoglobine. Chez le cobaye cette diminution serait progressive jusqu'à la mort ce qui se comprend puisque chez cet animal l'infection tuberculeuse prend presque à coup sûr une marche progressive et fatalement mortelle. Par contre chez le lapin, ainsi que nous l'avons démontré, la diminution progressive des hématies et du taux de l'hémoglobine, qui apparaît habituellement après l'infection, peut s'arrêter après un certain nombre de jours (20 à 30) et être suivie d'une augmentation de ces mêmes éléments, de sorte que bientôt ils atteignent à peu près leur taux normal. Puis, lorsque l'infection tuberculeuse reprend le dessus et devient fatale, une nouvelle diminution rapide et progressive se produit comme chez le cobaye.

D'après ces mêmes auteurs, en même temps que la diminution du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine, il se produirait chez le cobaye une augmentation rapide du nombre des leucocytes. Chez le lapin, ainsi que nous l'avons montré plus haut, nous n'avons observé que deux fois une augmentation manifeste du nombre des globules blancs (exp. LI et LIV, 2e infection). Chez l'un de ces lapins (LI) existait probablement un état morbide antérieur à l'infection.

En tous cas, l'hyperleucocytose n'est pas la règle chez le lapin tuberculeux, mais au contraire l'hypoleucocytose, qui peut être parfois très considérable. Comme le lapin résiste mieux et plus longtemps à l'infection tuberculeuse malgré l'hypoleucocytose, il faudrait bien en conclure que l'hyperleucocytose et spécialement l'augmentation des polynucléaires n'est guère utile, si pas nuisible au cobaye dans sa lutte contre l'infection tuberculeuse (1).

Il va de soi — et nous tenons à relever ici le fait — que pour mener à bonne fin les expériences décrites dans ce mémoire, nous avons eu besoin de maint conseil et de mainte aide.

Notre reconnaissance va vers ceux qui nous les ont prodigués si libéralement.

Gand, 1 juin 1902.

(1) Pendant la correction des épreuves, nous avons encore pris connaissance du travail de L. APPELBAUM : *Blutuntersuchungen an Phthisikern*. Berliner klin. Wochenschr. no 1, p. 6, 1902.

Aus dem Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock. (Direktor : Prof. Dr R. Kobert.)

Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung

von

Dr med. HANS GEORG HAUPT
aus Tharandt in Sachsen.

MIT EINER DOPPELTAFEL.

I. Einleitung.

Obwohl schon eine ziemlich grosse Anzahl von Arbeiten auf diesem Gebiete erschienen sind, so sind trotzdem noch eine Reihe von Fragen offen geblieben; besonders in Bezug auf die pathologisch-anatomische Wirkung aufs Blut gehen die Ansichten sehr auseinander.

In der neueren Zeit ist das Bild der klinischen Symptome der Intoxication beim Menschen ein vollständig fixiertes, so dass darin etwas Neues kaum noch gefunden werden wird. In pathologisch anatomischer Beziehung ist namentlich durch Köster Genaueres bekannt geworden, freilich zumeist durch das Tierexperiment. Allerdings stimmen die klinischen Symptome bei Tier und Mensch, so weit man es kontrollieren kann, überein. Es wäre sehr zu wünschen, wenn einmal Sektionsprotokolle von Menschen über Vergiftung mit CS_2 veröffentlicht würden. Bei der grossen Verwendung, welche der Schwefelkohlenstoff in der Technik findet, ist es schon vom gewerbehygienischen Standpunkte aus wünschenswert, dass das Bild der CS_2-Vergiftung abgeschlossen wird.

Der Schwefelkohlenstoff ist im chemisch reinen Zustande eine stark lichtbrechende, wasserhelle Flüssigkeit, von spezifischem, nicht unange-

nehmem Geruch, der allerdings bald bei der Berührung mit der Luft sich ändert, wobei eine leichte Gelbfärbung auftritt. Der Siedepunkt ist bei 46°. In Wasser ist CS_2 sehr schwer löslich, leicht dagegen in Alkohol, Aether, Chloroform und fetten Oelen. Die Dämpfe mit Luft gemengt sind explosibel. Technisch wird der Schwefelkohlenstoff in Kautschukfabriken zum Vulkanisieren verwendet, ausserdem noch vielfach als Lösungsmittel von Fett bei Behandlung von Lumpen, Knochen, Rohwolle und von Sämereien. In geringerem Grade wird er noch in Laboratorien gebraucht und indirekt in Form der Xanthogensäuren, deren Kalium- und Natriumsalze als Konservierungsmittel von Fleisch und speziell von Früchten Verwendung finden. Die Xanthogensäure spaltet sich im Körper in Alkohol und CS_2. Als Narkotikum wird Schwefelkohlenstoff wohl niemals absichtlich verwendet werden der unangenehmen Nebenwirkungen wegen. OVERTON(1) giebt an, dass Kaulquappen und Entomosarken bei einer Konzentration von 1 : 25,000 = 0,0005 gr. Molekel völlig narkotisiert werden, sich aber wieder erholen, wenn die Narkose nur kurze Zeit dauert. Zu den besseren Narkoticis könne CS_2 hingehen nicht gezählt werden, da demselben verschiedene Nebenwirkungen zukämen, die relativ schnell den Tod bewirken könnten. Nähere Angaben darüber fehlen. Er erwähnt noch die Mischbarkeit mit Wasser 1 : 1500 und mit Olivenöl in jedem beliebigen Verhältnis. Da nun ein Narkotikum um so stärker wirkt, je schlechter es in Wasser und je besser es in Oel löslich ist, so gehört also CS_2 zu den starken Narkoticis.

In welcher Weise eine solche Schädigung durch eine Narkose herbeigeführt wird, zeigt eine Arbeit von DA COSTA und KALTEYER(2), welche eine sehr gründliche Uebersicht über die gesamte Litteratur, welche die Einwirkung des Aethers auf das Blut betrifft, bringen. Die Vergleiche ihrer Resultate mit den Resultaten der Schwefelkohlenstoffversuche werden später gezogen werden. Die beiden Autoren haben sehr zahlreiche Versuche angestellt. Von den in ihrem Litteraturverzeichnis angeführten Autoren nenne ich : SNOW, SANSON, MC. QUILLEN, MIKULICZ, GARRET, OLIVER FISH, BUXTON, VON LESHER, BLOODGOOD. Sie selbst fassen ihre auf 50 Blutuntersuchungen am Menschen gestützten Ansichten in einige Sätze zusammen :

1. Bei Narkosen mit Aether tritt häufig Polycythaemie ein.
2. Die Natur der Polycythaemie scheint darin zu bestehen, dass ein

(1) Dr E. OVERTON : *Studien über die Narkose.*

(2) DA COSTA und KALTEYER : Annals of surgery, Sept. 1901.

Teil der wässrigen Elemente des Plasmas aus dem Gefässystem austritt.

3. Die Bluteindickung ist am deutlichsten ausgesprochen am Ende der Anaesthesierung.

4. Die absolute Menge des Hämoglobins nimmt jedoch nicht zu, sondern immer ab und zwar, indem der Gehalt des einzelnen Blutkörperchens an Hämoglobin abnimmt.

Wir müssen unbedingt annehmen, dass die Anaesthesierung der Menschen und der Tiere eine wenn auch meist nur unbedeutende Hämolyse bewirkt.

Eine Erniedrigung des Hämoglobingehaltes unter 50 % wird übereinstimmend mit HAMILTON FISH als gefährlich bezeichnet, und es ist dann die Anwendung einer Aethernarkose riskant. MIKULICZ spricht sich dahin aus, dass bei einem Gehalt von unter 60 % nicht mehr narkotisiert werden darf. Unsere Autoren lassen zur Not noch Narkose bei 40 % zu.

Bemerkenswert is noch, dass Aether zu den schwächsten Hämolysinen gehört.

Eine Einwirkung auf den menschlichen Organismus wird selten durch direkten Contakt bewirkt werden, da dagegen geeignete Schutzmittel vorhanden sind, sie wird aber durch die der Luft sich beimengenden Dämpfe verursacht werden können, zumal CS_2 durch die Lungen sehr leicht resorbiert wird und so direkt ins Blut gelangt. ROSENBLATT und HERTEL (1) fanden, dass 1 mgr. CS_2 pro Liter Luft noch unschädlich ist, bei 1,3 traten nach mehreren Stunden Beschwerden auf. Bei 10 mgr. trat schon nach 1 Stunde eine schwere Intoxication ein. ROESELER (2) nimmt den schädlichen Gehalt der Luft bei 2,5—3 mgr. an, 7—10 wirken direkt gefährlich. KUNKEL (3) giebt an, dass ein Gehalt von 5 % absolut tötlich sei. Es handelt sich bei allen diesen Intoxicationen fast ausschliesslich um chronisch verlaufende Fälle; eine akute Vergiftung wird selten, eventuell durch Springen eines grösseren Behälters, eintreten können. Ausser einzelnen Fällen, die in klinischen Zeitschriften veröffentlicht wurden, finden sich Angaben über das Krankheitsbild in den meisten Werken über Intoxicationen.

Die akute Vergiftung zeigt ein kurzes Erregungsstadium, dem dann Bewusstlosigkeit, Coma, Zittern, Blässe und Kälte der Haut folgen.

---

(1) HERTEL : *Wirkung des CS_2 auf den Organismus.* Würzburg, 1892.

(2) ROESELER : *Die durch Arbeiten mit Schwefelkohlenstoff entstehenden Erkrankungen und die zu ihrer Verhütung geeigneten Massregeln.* Wochenschrift für gerichtl. Medizin III. Folge, Bd. 20, 1900.

(3) KUNKEL : Toxicologie, 1901.

Eventuell erfolgt auch Erbrechen. Der Tod tritt relativ selten ein, wenn eine längere Einwirkung vermieden ist. Die Ursache ist eine Lähmung der Centren. KUNKEL(1) erwähnt einen Fall, in welchem nach der innerlichen Aufnahme von 15 gr. CS_2 der Tod eintrat. Einen anderen Fall berichtet PICHLER(2). Ein 38 jähr. Hutmacher trank suicidii causa c. 50 c.c. CS_2. Er spürte ein Zusammenschnüren in der Brust und wurde bewusstlos. In der Klinik wurde ihm der Magen ausgespült. Das Bewusstsein kehrte zurück, es zeigte sich aber Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel, Brechreiz und eine Rötung und Schwellung der Konjunktiven und der Rachenschleimhaut. Die Exspirationsluft roch nach CS_2. Es trat dann eine längere Harnverhaltung und geringe Salivation ein. Besonders bemerkenswert war in den ersten Tagen eine sehr hohe Gesamtstickstoffausscheidung.

Im Urin wurde Acetessigsäure und Aceton nachgewiesen; es trat auch eine alimentäre Glykosurie auf. Die Therapie bestand in Magenspülungen und Abführmitteln. Nach 12 Tagen war der Patient genesen. Ueber 2 chronische Fälle berichtet MENDEL(3). Es handelte sich um 2 Vulkanisierarbeiter, die nach eigener Angabe selten in Contakt mit der Flüssigkeit gekommen, jedoch häufig den Gasen ausgesetzt waren. Sie klagten über eine Schwere in den Beinen, die das Gehen beeinträchtigte und über Kriebeln in den Händen. Die ersten Symptome hatten sie nach 1 resp. 1 1/2 Jahren beobachtet. Objektiv fand sich eine Atrophie der Interossei an den Händen und Füssen sowie der Muskulatur des Daumen- und Kleinfingerballens. Die Muskeln zeigten partielle Entartungsreaktion. Die Sensibilität war nicht gestört. Eigentümlich ist, dass die Veränderungen zugleich an Händen und Füssen bestehen. Es handelt sich deshalb wahrscheinlich nicht um periphere, sondern mehr um poliomyelitische Processe. Ein 3. Arbeiter befindet sich momentan wegen psychischer Störungen in Behandlung. Auch die übrigen Arbeiter sollen nicht ganz gesund sein. Eine ausführliche Beschreibung der Symptome der chronischen Intoxication giebt ROESELER (l. c.). Er kommt in seiner Arbeit über die durch Arbeiten mit CS_2 entstehenden Krankheiten zu folgendem Ergebnis :

Die Erkrankungen entstehen fast ausschliesslich durch das Vulkanisieren in Gummifabriken. In CS_2- und Oelfabriken sind sie ausserordentlich

(1) KUNKEL : Toxicologie, 1901.

(2) PICHLER : *Beitrag zur Kenntnis der akuten CS_2-Vergiftung.* Zeitschrift für Heilkunde, VII, 5 und 6, 1896.

(3) MENDEL : Berliner medicin. Gesellschaft, 15 Mai 1901.

selten. Die akute Vergiftung macht Narkose und tötet durch Lähmung der Centren. Die Einteilung der chronischen CS_2-Erkrankungen in die beiden Stadien der Erregung und der Depression nach DELPECH(1) ist als praktisch anzuerkennen, indem Anfangs mehr die Reiz-, später mehr die Ausfallserscheinungen und Lähmungen in den Vordergrund treten. Die im Gefolge der Erkrankung auftretende Anaesthesie ist zum Teil eine lokale, bedingt durch direkte Wirkung des CS_2 auf die Haut bezw. die sensiblen Nerven, zum Teil als centrale aufzufassen. Bisweilen ist sie der Ausdruck einer peripheren Neuritis. Lähmungen mit Muskelatrophie, Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit bezw. Entartungsreaktion einhergehend entstehen ebenfalls durch periphere Neuritis und sind verhältnismässig selten, fast konstant dagegen ist hochgradige Muskelschwäche. In manchen Fällen entwickelt sich ein an Tabes erinnerndes Krankheitsbild, welches sich jedoch durch die bedeutende Herabsetzung der Muskelkraft, starken Tremor, sowie durch Muskelzuckungen und Krämpfe unterscheidet. Die CS_2-Amblyopie ist charakteristisch durch eine hochgradige Herabsetzung der centralen Sehschärfe, durch centrales Skotom und durch stets vorausgehende allgemeine somatische, sowie nervöse Störungen. Die übrigen Sinnesorgane werden selten betroffen. Die CS_2-Psychosen verlaufen am häufigsten unter dem Bilde akuter Manie und Demenz und zwar mit günstiger Prognose. Zum Zustandekommen der schweren depressiven, im ganzen unter dem Bilde hallucinatorischer Paranoia verlaufenden Formen, welche nach LAUDENHEIMER(2) in 40 % unheilbar sind, ist hereditäre Belastung notwendig. Die CS_2-Neurosen sind nicht als toxische Hysterie aufzufassen; sie können ohne jegliche hysterische oder neurasthenische Veranlagung entstehen. Die sexuellen Funktionen erleiden eine Veränderung im Sinne einer bisweilen zur völligen Impotenz sich steigernden Verminderung des Geschlechtstriebs und der Leistungsfähigkeit. Im Gebiete der vegetativen Organe entwickeln sich chronische Gastritis und Enteritis; akute Nephritis und Blasenstörungen kommen bisweilen vor. Durch Reizung der Schleimhäute kommt es häufig zur chronischen Pharyngitis und Bronchitis. Wesentliche Blutveränderungen sind beim Menschen niemals beobachtet worden, bei Tieren jedoch unzweifelhaft festgestellt. Bei letzteren gelang auch der Nachweis von CS_2 im Blute. Pathologisch-anatomische Befunde sind

(1) DELPECH : *Nouvelles recherches sur l'intoxication spéciale que détermine le sulfure de carbone.* Paris, 1860.

(2) LAUDENHEIMER : *Die Schwefelkohlenstoffvergiftung d. Gummiarbeiter.* Leipzig, 1899.

bisher auch nur bei Tieren aufgenommen worden und zwar fand man nach mehr oder weniger akut verlaufenden Vergiftungen stets das Bild des Erstickungstodes, Ueberfüllung des rechten Ventrikels und der Abdominalgefässe, Emphysem, Ekchymosen und hämorrhagische Infarkte der Lunge. Im Gehirn und Rückenmark wurde Hyperämie, Oedem, kapilläre Blutaustritte und Erweichungsherde, mikroskopisch Degeneration von Ganglienzellen und von Nervenfasern konstatiert, ferner Veränderungen, namentlich Verfettung der inneren Organe, Nieren und Leber. Am meisten geschädigt wird das Blut, welches direkte Zerstörung von Blutkörpern aufweist. Allerdings stehen sich in diesem Punkte die Ansichten der einzelnen Autoren sehr schroff gegenüber. Die Veränderung der Organe wäre dann sekundär durch mangelhafte Ernährung zu erklären, während die Lähmungen wohl auf direkte Einwirkung zurückzuführen sind. Unter Anderen stellt auch ROTH (1) Blutveränderungen in Abrede, jedoch berichtet er, dass eine Art von Phosphornekrose der Kiefer entstehen könne durch eine Entzündung und Eiterung der Alveolen. Der Fall soll in neuester Zeit in einem Vororte von Berlin eingetreten sein. Falls eine Blutzerstörung stattfindet, ist auch eine Pigmentbildung nicht unmöglich, die dann wohl hauptsächlich in Leber und Milz zu suchen ist. Aus den Schilderungen von KOBERT (2), v. JAKSCH, KIONKA (3) und KUNKEL (4) ergiebt sich ungefähr folgendes Gesamtbild : Nach verschieden langer Zeit, die zwischen Wochen und Jahren schwankt, treten Kopfschmerzen auf, die besonders Abends stärker werden, ausserdem leichte Anfälle von Schwindel, Ohrensausen, eventuell sogar Bewusstlosigkeit und Coma. Das Gedächtnis wird schwach und es nimmt die Seh- und Hörschärfe ab. Die Coordination der Bewegungen ist nicht möglich. Die psychische Depression kann in ein völliges Erlöschen aller geistigen Funktionen ausgehen. Es zeigen sich Störungen der Accomodation und des Farbensinns. Die Cornea wird unempfindlich und man findet Veränderungen des Augenhintergrundes in Gestalt einer weissen Verfärbung der lateralen Hälfte der Pupille. In einzelnen Fällen soll eine Pigmentierung der Haut aufgetreten sein. Es tritt also eine allgemeine Abnahme der körperlichen und geistigen Funktionen ein.

Ein Teil des im Körper aufgenommenen Schwefelkohlenstoffs wird durch die Lungen, nach Angabe von KIONKA in kleinen Mengen auch

(1) ROTH : Berl. klin. Wochenschrift, 1901, Nr 20.

(2) KOBERT : Intoxicationen. 1893.

(3) KIONKA : Grundriss der Toxicologie, 1901.

(4) KUNKEL : Toxicologie. 1901.

durch den Harn ausgeschieden. Es war auch bei dem einen meiner Versuchstiere ein deutlicher Geruch der Exspirationsluft nach CS_2 zu bemerken.

Die Therapie hat in erster Linie eine Beseitigung der Ursache ins Auge zu fassen. Die Erkrankten müssen ihre Beschäftigung eine Zeit lang aufgeben und möglichst viel sich an frischer Luft aufhalten. Daneben ist noch der Gasaustausch und Stoffwechsel durch Bewegung und Bäder anzuregen. In den seltenen akuten Fällen haben sich Brechmittel, Drastica, dann auch Aderlass verbunden mit Kochsalzinfusion und Einatmung von Sauerstoff bewährt. Alle einzelnen Erscheinungen sind symptomatisch zu behandeln. REINER erwähnt, dass Augenaffektionen durch Strychnininjektionen geheilt worden sind. Von grosser Bedeutung ist die Prophylaxe, die sehr weit gehen kann. Durchaus geignet dazu sind die Vorschläge von EDEL (1), welche Folgendes verlangen :

Grosse, luftige Arbeitsräume mit guter Ventilation sind die Grundbedingung. Ausserdem ist eine nicht zu lange Arbeitszeit, die durch öftere Pausen mit Aufenthalt an frischer Luft unterbrochen wird, sehr zu empfehlen. Sobald sich Kopfschmerzen, Schwindelanfälle u. s. w. zeigen, ist die Arbeit sofort einzustellen und für einige Zeit zu unterbrechen.

Ein Eintauchen der unbedeckten Hände ist streng zu verbieten.

Da diesen Vorschriften jetzt grösstenteils nachgekommen wird, ist die Zahl der Vergiftungen in neuerer Zeit sehr gering geworden.

Die Prognose ist bei geeigneter Therapie fast immer eine günstige.

Ueber die Wirkung des Schwefelkohlenstoffs auf das Blut im Organismus sind bisher sehr verschiedene Ansichten geäussert worden. Die eine Ansicht geht dahin aus, dass das Blut durch CS_2 nicht verändert wird (KROMER (2)), die andere Ansicht ist, dass eine Veränderung resp. Zerstörung der Blutkörperchen stattfindet (WESTBERG (3)). Dabei soll unter Umständen eine Bildung von schwarzem Pigment eintreten (SCHWALBE (4)). Versuche mit dem Körper frisch entnommenen Blute haben verschiedene Resultate ergeben. Einerseits wird behauptet, dass Hämoglobin sich unter der Einwirkung des CS_2 in Methämoglobin umwandelt, andererseits wird

(1) MAX EDEL : Aerztl. Sachverständigen-Zeitung, Nr 19/20, 1900.

(2) KROMER : *Ueber die Veränderung des Blutfarbstoffs durch CS_2.* Virchow's Archiv, Bd. 145, 1896.

(3) WESTBERG : *Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung.* Dissertation Dorpat, 1891.

(4) SCHWALBE : *Die experimentelle Melanämie und Melanose durch CS_2 und Kohlenoxysulfid.* Virchow's Archiv CV3, 1886, p. 486.

diese Behauptung von anderen Autoren ebenso nachdrücklich zurückgewiesen und behauptet, dass der Blutfarbstoff unverändert bleibt. Eine Zusammenstellung der bisher geäusserten Ansichten findet sich bei WESTBERG und bei KÖSTER(1). Versuche mit Blut sind ausser diesen noch von HERMANN(2), TAMASSIA(3), KIENER, ENGEL(4), SCHWALBE, KROMER und anderen gemacht worden.

HERMANN fand, dass Blut mit CS_2 geschüttelt lackfarben wurde und unter Umständen, wenn es leicht krystallisierbar war, deutlich sogenannte Hämoglobinkrystalle zeigte. In der feuchten Kammer beobachtete er die Einwirkung auf die Blutkörper und fand, dass die roten Blutkörper allmählig zu Schatten wurden. Dasselbe Resultat fand TAMASSIA, der noch beobachtete, dass die Blutkörper ihre Form veränderten, sternförmig wurden und sich schliesslich in Fragmente auflösten, oder wenigstens bei kürzerer Einwirkung ein punktiertes Aussehen zeigten. HEINZ fand, dass diese Punkte, die er bei Gelegenheit anderer Blutzerstörungen bemerkte, sich bei Eosin-Methylenblaufärbung blau färbten, also nicht hämoglobinhaltig waren. Er erklärt dies für partielle Nekrosen. Man kann also wohl auch dasselbe für die CS_2-Vergiftung behaupten. KIENER und ENGEL fanden im lebenden Organismus amöboide Bewegungen der Erythrocyten, die allmählig kleiner und blasser wurden, teilweise wie gequollen aussahen und sich schliesslich im Plasma auflösten. WESTBERG hatte dasselbe Resultat. In der feuchten Kammer konnten die Blutkörper nicht mehr Geldrollen bilden ; dann veränderten sie ihre Form, wurden zackig, unregelmässig, es trat Bildung von « Poikilocyten » ein. Zuletzt waren noch körnige Fragmente und Schatten übrig. SCHWALBE beobachtete eine Abnahme der Leukocyten bei den chronischen Intoxicationen. Bei Menschen mit chronischer Vergiftung fanden keine Formveränderung KÖSTER, HIRT(5), EULENBURG(6), BRUCE(7), PICHLER(8), LAUDENHEIMER. KROMER stellt sogar

(1) KÖSTER : *Experimenteller und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Lehre von der chron. CS_2-Vergiftung.* Neurolog. Centr.-Bl., 1898, Nr 11, und Arch. f. Psych., 1900, p. 872.

(2) HERMANN : *Ueber die Wirkungsweise einer Gruppe von Giften.* Arch. f. Anat. und Physiol., 1866.

(3) TAMASSIA : *Del intossicazione acutissima per sulfuro di carbonio.* 1881.

(4) KIENER und ENGEL : *Sur les altérations d'ordre hématique produites par l'action du sulfure de carbone sur l'économie.* Comptes rendus, t. CIII, 6, p. 394, 1887.

(5) HIRT : *Ueber CS_2-Vergiftung.* Ziemssens Handbuch, Bd. I, 1875.

(6) EULENBURG : *Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen.* Braunschweig, 1865.

(7) BRUCE : Edinb. med. Journ., May 1884.

(8) PICHLER : *Beitrag zur Kenntnis der akuten CS_2-Vergiftung.* Arbeiten an der med. Klinik von Prof. v. JAKSCH. Fischer's med. Behhdlg., 1897.

die Behauptung auf, dass CS_2 überhaupt kein Blutgift sei. Bei der Zerstörung der roten Blutkörper soll sich nun unter Umständen auch ein Pigment bilden, welches teils in den Gefässen, teils in einzelnen Organen gefunden wurde. KIENER und ENGEL fanden ein eisenhaltiges, stark lichtbrechendes, gelbes Pigment, welches, mit Schwefelammon behandelt, schwarz wurde und sich besonders in der Milz, der Vena linealis, Vena portae, den Leberkapillaren, selten in den Leberzellen selbst und dem Knochenmarke, niemals aber in der Niere fand. Dieses Pigment fanden sie bei allen Intoxicationen in grosser Menge vor. SCHWALBE fand ein Pigment, welches er mit dem Malariapigment auf eine Stufe stellt. Dieses, von schwarzem, körnigem Aussehen, war seiner Ansicht nach durch zerfallene rote Blutkörper entstanden. Teilweise war das Pigment auch von roter oder brauner Farbe. Er fand es in allen Organen, besonders aber in der Milz. Ausserdem waren auch die roten und die weissen Blutkörper mit Pigment beladen. Auf diese Behauptung beruft er sich in einer ganz neuen Arbeit : Beiträge zur Malariafrage, die 1900 erschienen ist. Er hält also seine Ansicht jetzt noch aufrecht. Andrerseits fand KÖSTER bei seinen Versuchstieren niemals eine Pigmentbildung vor.

Eine andere Frage ist die Einwirkung des CS_2 auf das Oxyhämoglobin selbst. Dieses soll sich in Methämoglobin umwandeln. Zu diesem Zwecke wurde das Blut von Tieren, die mit CS_2 vergiftet waren, untersucht und frisches Blut, resp. Lösungen oder Mischungen davon mit CS_2 versehen und mit Luft geschüttelt. Der hauptsächlichste Vertreter dieser Ansicht ist WESTBERG, der angiebt, dass mässig verdünnte Blutlösungen, die mit CS_2 versetzt sind, bereits nach 36—48 Stunden eine dunklere Farbe annehmen, die beim Schütteln mit Luft nicht verschwindet. Der Process wird durch gelinde Wärme sehr begünstigt. Er fand spektroskopisch einen Absorptionsstreifen im Rot. WESTBERG meint nun, dass dieser Streifen nicht von Hämatin, sondern von Methämoglobin herrührt, und sucht dies spektroskopisch zu beweisen. Ausserdem soll das Hämoglobin des Blutes der mit CS_2 vergifteten Tiere nach längerem Stehen in Methämoglobin sich umwandeln.

Dieselbe Ansicht hat PREYER(1), der Blut mit CS_2 bei 11° 5—6 Tage stehen liess und dann ebenfalls Methämoglobinbildung sah. Verschiedene Resultate hatte KROMER mit defibriniertem Rinder- und Rattenblut. Fast ausschliesslich fand er Oxyhämoglobin und selten einmal Methämoglobin. Es sind also im Ganzen sehr verschiedene Ansichten ausgesprochen

(1) PREYER : *Die Blutkrystalle*, 1871.

worden, in welcher Weise CS_2 wirkt und es ist noch jetzt eine von vereinzelten Autoren umstrittene Frage, ob CS_2 überhaupt ein Blutgift ist.

II. Blutversuche.

Um diese Frage : Ist der Schwefelkohlenstoff ein Blutgift oder nicht? zu lösen, wurden folgende Versuche gemacht. Es wurden

1) Blutkochsalzmischungen

2) Blutlösungen

von mässiger Konzentration in wechselndem Verhältnis mit CS_2 gemischt und auf Lösung der Blutkörper und Aenderung des Spektrums hin beobachtet. Da nun WESTBERG behauptet, dass durch Wärme die Bildung von Methämoglobin begünstigt würde, wurden fast alle Versuche in einer Wärmekammer von c. 38° Celsius wiederholt. Selbstverständlich wurde jedesmal ein Glas ohne CS_2 zur Controlle aufgestellt.

Die Art der Untersuchung wird aus einem Beispiele am besten hervorgehen.

1. VERSUCHE MIT BLUTKOCHSALZMISCHUNGEN.

Versuch I.

Es wurden von einer 1 % Mischung von defibriniertem *Kaninchenblut* mit physiologischer Kochsalzlösung Dosen von je 20 c.c. in Reagensgläsern aufgestellt, dann mit 1, 2, 3—6 Tropfen CS_2 versehen und energisch umgeschüttelt. Die Verdunstung wurde durch darauf gegossenes Oel verhindert. Darauf blieben sie in Zimmertemperatur 24 Stunden stehen. Es zeigte sich nun, dass von einem Zusatz von 3 Tropfen CS_2 : 20 c.c. = 0,15 : 20,0 = 15 : 2000 = 7,5 : 1000 an aufwärts die Flüssigkeit lackfarben geworden war und einen gelblich weissen Bodensatz zeigte, der sich mikroskopisch als ein Gemenge von entfärbten « Schattenhaften » Erythrocyten, die aber keinen Zerfall der Stromata zeigten, und feinsten CS_2-Tropfen erwies. In dem Controllglas hatten sich die Blutkörperchen etwas abgesetzt; die darüber stehende Flüssigkeit war fast farblos. Die Flüssigkeit zeigte in allen Gläsern deutlich die beiden Oxyhämoglobinstreifen. Nach weiteren 24 Stunden hatte sich das Resultat nicht geändert.

Ergebnis : Der Schwefelkohlenstoff hat das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen ausgezogen, hat also hämolytisch gewirkt.

Versuch II.

Kaninchenblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 % Blutkochsalzmischung wurden mit 1—6 Tropfen CS_2 geschüttelt und dann in den Wärmeschrank gestellt. Nach 24 Stunden war die Flüssigkeit in den mit CS_2 versehenen Gläsern lackfarben, jedoch war bei 5 und 6 Tropfen eine etwas hellere Färbung eingetreten, als in den übrigen. Ein Niederschlag von gelbgraubrauner Farbe erwies sich mikroskopisch als aus « Schatten », CS_2-Tropfen und Fibrin bestehend. Dieses Fibrin hatte sich also nachträglich gebildet.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 1 Tr. : 20 c.c. = 2,5 : 1000. In der Wärme scheint also die Wirkung intensiver zu sein.

Versuch III.

Taubenblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 % Blutkochsalzmischung wurden mit 2, 4, 6 . . . 12 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Zimmertemperatur aufgestellt.

Schon bei 2 Tropfen war die Hälfte der Flüssigkeit lackfarben und leicht hellrotbraun, von 4 Tr. an war es die Gesamtmenge. Bei 10 und 12 Tropfen war eine geringe Entfärbung eingetreten und ein leicht brauner Ton. Der Bodensatz zeigte Schatten und CS_2-Tropfen. Spektroskopisch zeigte er die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von etwa 3 Tr. : 20 c.c. = 7,5 : 1000.

Versuch IV.

Kaninchenblut, defibriniert.

Je 30 c.c. einer 5 % Blutkochsalzmischung wurden mit 5, 10, 20 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Zimmertemperatur aufgestellt.

Die Flüssigkeit war in allen Gläsern lackfarben geworden und es hatte sich dabei ein Bodensatz gebildet, der aus Schatten und CS_2-Tropfen bestand. Spektroskopisch zeigten sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 5 Tr. : 30 c.c. 5 % = 1,66 : 1000.

Versuch V.

Katzenblut, defibriniert.

Je 30 c.c. einer 5 % Blutkochsalzmischung wurden mit 1, 2, 3, 4, 5 Tropfen auf 24 Stunden in der Kälte aufgestellt.

Man fand das Kontrollglas und die mit 1 u. 2 Tropfen versetzten völlig unverändert; bei 3 Tropfen war das obere Viertel der Flüssigkeit etwas geklärt und leicht rötlich gefärbt. Von 4 Tropfen an war die Gesamtflüssigkeit lackfarben. Dementsprechend waren im Bodensatz bei 1 und 2 nur sehr spärliche Schatten, deren Menge bei 3 und 4 deutlich zunahm. An einzelnen Stellen erschienen die Stromata ohne scharfen Rand. Spektroskopisch finden sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 3 Tr. : 30 c.c. = 1,0 : 1000.

Versuch VI.

Katzenblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 1/2 % Blutkochsalzmischung wurden mit 1, 2 . . . 7 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Zimmertemperatur aufgestellt.

Die Mischung war völlig lackfarben von 5 Tropfen an. Im Bodensatz fanden sich

Schatten und CS_2-Tröpfchen. Das Kontrollglas war unverändert. Spektroskopisch zeigten sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 8 : 1000.

Versuch VII.

Kaninchenblut, defibriniert.

Das Blut stammte von einem Kaninchen, welchem im Verlaufe von 20 Tagen zusammen 6 1/2 c.c. CS_2 in Dosen von 0,2—0,8 injiciert worden waren (1). Das Blut zeigte selbst nach längerem Stehen keine Veränderung.

Je 20 c.c. einer 2 % Blutkochsalzmischung wurden mit 5, 10, 20 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Wärme gestellt.

In allen Gläsern war die Flüssigkeit lackfarben geworden. Im Bodensatz finden sich Schatten und CS_2-Tropfen. Die Stromata waren gut erhalten. Spektroskopisch fanden sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen. Das Kontrollglas war unverändert.

Resultat : Der Schwefelkohlenstoff hat hämolytisch gewirkt in einer Verdünnung von 6,3 : 1000.

Resultat aller Versuche mit Blutkochsalzmischungen.

Der Schwefelkohlenstoff gehört zu den Hämolysinen. Er löst auf in einer Verdünnung, die zwischen 0,5 : 1000 und 8,0 : 1000 liegt, d. h. bei 1 : 2000 — 1 : 125. Um die Intensität dieser Wirkung mit der anderer Gifte vergleichen zu können, füge ich die folgende Tabelle der wichtigsten Hämolysine bei.

Arachnolysin	1 : 200,000
Digitonin	1 : 80,000
Einige andere Saponinsubstanzen	1 : 75,000 bis
	1 : 8000
Jodcyan	1 : 2500
Die Natronsalze verschiedener Gallensäuren	1 : 700 bis
	1 : 50
Chloralhydrat	1 : 20
Aether	1 : 13.

Der Schwefelkohlenstoff würde also etwa zwischen die Saponinsubstanzen und die Gallensäurensalze einzureihen sein.

2. VERSUCHE MIT BLUTLÖSUNGEN.

Zu diesen Versuchen wurden Blutlösungen in destilliertem Wasser verwendet und analog den vorhergehenden Versuchen mit CS_2 versetzt.

(1) Vgl. Versuch XXXXIII.

Versuch VIII.

Kaninchenblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 % Lösung wurden mit 1, 2 . . . — 6 Tr. CS_2 versetzt und auf 24 Stunden in Kälte aufgestellt.

Resultat : Weder äusserlich noch spektroskopisch war eine Veränderung nachweisbar.

Versuch IX.

Rinderblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 1 % Lösung wurden mit 1, 2 . . . 6 Tr. CS_2 auf 48 Stunden in Wärme aufgestellt.

Resultat : Es ist keinerlei Veränderung nachweisbar.

Versuch X.

Kalbsblut, defibriniert.

Je 10 c.c. einer 1 % Lösung wurden mit 2, 4, 6 . . . — 12 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Resultat : Es ist keine Veränderung nachweisbar.

Versuch XI.

Taubenblut, defibriniert.

Je 10 c.c. einer 1 % Lösung wurden mit 2, 4, 6 . . . — 12 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Wärme gestellt.

Resultat : Es ist keine Veränderung nachweisbar.

Versuch XII.

Schweineblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 10 % Lösung werden mit 2, 4 . . . — 10 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Resultat : Es ist keine Veränderung nachweisbar.

Versuch XIII.

Schweineblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 10 % Lösung wurden mit 2, 4 . . . — 10 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Wärme gestellt.

Resultat : Es ist keine Veränderung nachweisbar.

Resultat aller Versuche mit Blutlösungen.

Das Hämoglobin in wässriger Lösung wird durch CS_2 in keiner Weise beeinflusst. Der Schwefelkohlenstoff gehört also nicht zu den Methämoglobinbildnern.

3. Versuche mit Methämoglobinlösungen.

Nachdem die vorhergehenden Versuche ergeben hatten, dass Oxyhämoglobin nicht verändert wird, wurden bei den nächsten Versuchen

Methämoglobinlösungen mit CS_2 versetzt. Die Umwandlung geschah in folgender Weise : Der filtrierten Blutlösung wurde eine frisch hergestellte Lösung von rotem Blutlaugensalz tropfenweise zugesetzt, bis spektroskopisch beide Oxyhämoglobinstreifen verschwanden und nur der Methämoglobinstreifen sichtbar war. Es wurden von einer 1 ‰ $K_3Fe(CN)_6$-Lösung etwa 0,5—1 c.c. für je 10 c.c. der 1—10 % Blutlösung verwendet.

Versuch XIV.

Taubenblut, defibriniert.

Je 10 c.c. einer 1 % Methämoglobinlösung wurden mit 2, 4, 6 . . . — 12 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in Wärme gestellt.

Die Färbung ist mit steigender Dosis ins rote übergegangen. Es hat sich dabei ein Niederschlag von bräunlicher Farbe gebildet. Spektroskopisch sieht man ein Abblassen des Methaemoglobinstreifens und ein entsprechendes Auftreten der Oxyhämoglobinstreifen.

Ich will damit nicht sagen, dass das MetHb direkt in OxyHb übergegangen wäre. Es kann vielmehr, wie dies gewöhnlich der Fall ist, sich erst Hb gebildet haben, und dieses wurde beim Schütteln in OxyHb umgewandelt.

Resultat : Der CS_2 hat das MetHb in der Weise verändert, dass sich unter Bildung eines Niederschlags das MetHb in OxyHb umzuwandeln scheint. Bekanntlich macht auch Chloroform einen derartigen Niederschlag.

Versuch XV.

Taubenblut, defibriniert.

10 c.c. einer 50 % MetHb-lösung wurden mit 1 c.c. CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Die Flüssigkeit ist hell rotbraun und lässt im Spektrum keinen Streifen erkennen.

Am Boden liegt ein dunkelrotbrauner Niederschlag, der in Wasser nicht löslich ist. Nach dem Schütteln lässt die nun trübe Flüssigkeit einen schwachen Streifen im Grün erkennen.

Ein positives Resultat geht aus diesem Versuche nicht hervor.

Versuch XVI.

Schweineblut, defibriniert, unverdünnt, wurde mit soviel Blutlaugensalzlösung versetzt, bis MetHb sich gebildet hatte. Von dieser Lösung wurden je 20 c.c. mit je 3 Tr. CS_2 auf 24 Stunden 1. in Wärme, 2. in Kälte gestellt.

In beiden Gläsern hat sich die Flüssigkeit rotbraun gefärbt, und es hat sich ein dicker brauner Bodensatz gebildet, der in den tiefsten Schichten ins Gelbe übergeht und dort aus CS_2-Tropfen besteht. Spektroskopisch zeigt die Flüssigkeit den MetHb-streifen und die beiden Oxystreifen. Der Bodensatz ist in Wasser unlöslich, in Schwefelammon löslich. Spektroskopisch zeigen sich dann nur die beiden Oxystreifen.

Resultat : Es hat die Umwandlung des MetHb in OxyHb begonnen unter Bildung eines Niederschlags, der aus einer Hb-Modifikation besteht und in Schwefelammon gelöst zu Hb wird.

Versuch XVII.

Schweineblut, defibriniert.

20 c.c. einer 10 % MetHb-Lösung wurden mit 1 c.c. CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Es findet sich ein geringer rotbrauner Niederschlag und eine rötlichbraune Flüssigkeit. Das Filtrat ist braunrot und leicht getrübt. Spektroskopisch ist kein MetHb-streifen zu erkennen, jedoch eine leichte Andeutung der beiden Oxystreifen.

Resultat : Das MetHb ist umgewandelt und scheint in OxyHb übergehen zu wollen.

Versuch XVIII.

Schweineblut, defibriniert.

20 c.c. einer 10 % Methämoglobinlösung wurden mit 1 c.c. CS_2 auf 24 Stunden in die Wärme gestellt. Es ist eine bräunliche Färbung eingetreten, die in auffalendem Lichte leicht grau aussieht; der Niederschlag ist braun, körnig. Das Filtrat ist rotbraun und klar. Man sieht darin sowohl den Methämoglobinstreifen, wie die beiden Oxystreifen, jedoch im Vergleich zum Kontrollglas den Metstreifen wesentlich abgeschwächt.

Resultat : Das MetHb zeigt eine beginnende Umwandlung in das OxyHb.

Versuch XIX.

Schweineblut, defibriniert.

Je 15 c.c. einer 15 % MetHb-lösung wurden mit 5, 10, 20 Tropfen CS_2 energisch geschüttelt.

Bereits nach einer Minute Schütteln zeigt sich eine etwas rötliche Färbung in dem Glase mit 20 Tropfen CS_2. Spektroskopisch ist keine Veränderung eingetreten. Die Gläser werden dann auf 24 Stunden in Wärme gestellt und öfter geschüttelt. Die Färbung geht allmählig in Rotbraun über. Spektroskopisch ist der MetHb-streifen abgeblasst und im Glase mit 20 Tropfen kaum noch angedeutet. In den Gläsern mit 10 und 20 Tropfen CS_2 ist ein leichter Schatten im Gelb-Grün zu sehen.

Resultat : Das MetHb beginnt sich in Oxyhämoglobin umzuwandeln.

Versuch XX.

Schweineblut, defibriniert.

Je 15 c.c. einer 2 % MetHb-lösung wurden mit 0, 5, 10, 20 Tropfen CS_2 auf 24 Stunden in Kälte gestellt.

Es ergiebt sich mit steigender CS_2-Dosis eine aufsteigende rotbraune bis rote Färbung der Flüssigkeit neben einem rotbraunen Niederschlag. Spektroskopisch sind in dicker Schicht beide Oxystreifen deutlich sichtbar. Der MetHb-streifen ist verschwunden.

Resultat : Das MetHb hat sich in O_2Hb umgewandelt.

Versuch XIX und XX wurden mit ganz frischem Blute eines anderen Schweines wiederholt und gaben dasselbe Resultat. Bei der Wiederholung von XX sind die beiden OxyHb-streifen auch in dünner Schicht deutlich sichtbar.

Versuch XXI.

Hühnerblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 2 % MetHb-lösung wurden mit 0, 10, 20 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in die Wärme gestellt.

Es ergiebt sich ein gelblich bis rotbrauner Niederschlag und eine braunrote trübe Flüssigkeit, die keinerlei Spektrum erkennen lässt.

Resultat : Schwund des Absorptionsstreifens.

Versuch XXII.

Rinderblut, defibriniert.

Je 20 c.c. einer 2 % MetHb-lösung wurden mit 0, 10, 20 Tr. CS_2 auf 24 Stunden in die Kälte gestellt. Die Flüssigkeit ist klar und rotbraun. Der Niederschlag ist ebenfalls rotbraun. Der MetHb-streifen ist völlig verschwunden; in dicker Schicht sind die beiden Oxystreifen angedeutet.

Resultat : Die Umwandlung des MetHb in O_2Hb hat angefangen.

Versuch XXIII.

Kalbsblut.

In 2000 c.c. einer 5 % MetHb-lösung wurde CS_2 dampfförmig 5 mal nach einander eingeleitet, und zwar in folgender Weise :

Die Lösung befand sich in einem hohen Standcylinder. Daneben wurden auf einem Wasserbade 200 c.c. CS_2 zur Verdampfung gebracht und vermittelst eines Glasrohres, welches bis fast auf den Boden des Cylinders reichte, eingeleitet. Die entwickelten Gasblasen stiegen in der Lösung auf, kondensierten sich an der Oberfläche und sanken dann zu Boden. Der Bodensatz wurde jedesmal abfiltriert. Er bestand aus flüssigem CS_2, einem gelblichen Schaum, der aus feinsten CS_2-Tropfen bestand, und einem rotbraunen Niederschlag, der gesondert aufgesammelt wurde. Flüssigkeit und Niederschlag wurden jedesmal spektroskopisch untersucht. Es ergab sich nun ein allmähliges Schwinden des MetHb-streifens und ein deutlich entsprechendes Auftreten der beiden Oxystreifen. Nach dem letzten Einleiten ist selbst in dicker Schicht im Rot kein Streifen mehr sichtbar. Der Niederschlag, der ziemlich reichlich erhalten wurde, ist in Schwefelammon löslich und zeigt nach dem Schütteln die beiden O_2Hb-streifen.

Resultat : Das MetHb ist in O_2Hb umgewandelt worden. Als ein Zwischenprodukt tritt eine, in Wasser unlösliche, in Schwefelammon lösliche, amorphe Masse auf.

Versuch XXIV.

Kalbsblut.

100 c.c. einer 5 % MetHb-lösung werden mit 20 c.c. CS_2, 10 Minuten lang intensiv in einem Kolben geschüttelt und filtriert. Das Filtrat ist dunkelkirschrot und zeigt nur die beiden Oxy-streifen, die nach längerem Durchleiten von Luft völlig deutlich werden. Bei dem Zusatze von rotem Blutlaugensalz verschwinden sie und es tritt der MetHb-streifen auf.

Resultat : Das MetHb ist in O_2Hb umgewandelt worden. Die dabei erhaltene Hämoglobinlösung kann durch Ferridcyankalium wieder in MetHb umgewandelt werden.

Versuch XXV.

Kaninchenblut.

100 c.c. einer 5 % MetHb-lösung werden mit 25 c.c. CS_2 10 Minuten lang geschüttelt und filtriert. Der MetHb-streifen ist verschwunden und die beiden Oxystreifen sind erkennbar. Beim Schütteln mit Luft werden sie völlig deutlich.

Resultat : Das MetHb ist in O_2Hb umgewandelt.

Der Niederschlag, der bei Versuch XXIV und XXV gewonnen wurde, ist von dunkelrotbrauner Farbe. Mikroskopisch ist keinerlei Struktur zu erkennen. In Wasser ist er unlöslich. Mit Wasser geschüttelt, giebt er eine braunrote trübe Flüssigkeit, die spektroskopisch nichts deutliches erkennen lässt. Auf Zusatz einer geringen Menge von Schwefelammon hellt sich die Trübung völlig auf, der Niederschlag wird also gelöst und es zeigen sich die beiden O_2Hb-streifen. Er ist also hämoglobinhaltig oder wird es dabei.

Resultat aller Versuche mit MetHb-Lösungen.

CS_2 in jeder Form wandelt MetHämoglobin in Oxyhämoglobin um unter gleichzeitiger Bildung eines Niederschlags, dessen Zusammensetzung unbekannt ist.

Es scheint, dass durch CS_2 aus der MetHb-lösung durch irgend einen Eiweisskörper ein Teil des MetHb zu Boden gerissen wird, der sich dann durch Zusatz von Schwefelammon wieder löst. Es kann sich aber auch wie beim Chloroform um eine wasserunlösliche Hämoglobinverbindung oder-Modifikation handeln, deren Zusammensetzung nicht bekannt ist.

4. Versuche an unverdünntem Blute.

Versuch XXVI.

2 c.c. *Hühnerblut* wurden mit 20 c.c. CS_2 geschüttelt, bis eine gleichmässig rote Masse entstand. Nach 1, 3 und 36 Stunden wurden nun Deckglaspräparate angefertigt, die in Alkoholäther gehärtet und mit Triacid gefärbt wurden. Von dem ursprünglichen Blute war vorher ein Präparat zur Kontrolle angefertigt.

1. *Das normale Blutpräparate* enthält schön orange gefärbte Erythrocyten mit gut gefärbten Kernen, deren Struktur deutlich zu erkennen ist.

2. *Nach 1 Stunde* sind die roten Blutkörper ungefärbt, Schatten, und um sie herum befindet sich ein Hof von leuchtend oranger Farbe. Das Hæmoglobin ist also ausgezogen worden. An einzelnen roten Blutkörpern ist ein leicht bläulicher Ton aufgetreten.

3. *Nach 3 Stunden* ist das Bild etwas ausgeprägter geworden.

4. *Nach 36 Stunden* liegen um die Gruppen von Schatten, die eine hellblaue Färbung angenommen haben, dicke Höfe von leuchtend oranger Farbe. Die Leucocyten sind fast ausnahmslos nicht gefärbt und zeigen sich als farblose Körper besonders deutlich auf dem gelben Untergrunde. Die Konturen der Erythrocyten sind scharf erhalten, bis auf vereinzelte an denen ein beginnender Zerfall vorzuliegen scheint. Siehe Figur 3.

Die ihres Farbstoffes beraubten Erythrocyten haben die Fähigkeit erlangt sich blau zu tingieren. Dies beruht auf der durch CS_2 verursachten Nekrotisierung.

Nach den Angaben von EHRLICH, HEINZ und anderen kann man in scheinbar normalen Blutkörpern nach Vergiftung mit gewissen Blutgiften durch Färbung nekrotische Stellen nachweisen. Man findet in den orange-gefärbten Triacidpräparaten entweder Stellen, die farblos sind, die also hohl sein können oder nur nicht färbbar sind, oder auch Stellen, welche sich blau färben. In den vorliegenden Präparaten konnte eine partielle Färbung nirgends gefunden werden.

Versuch XXVII.

Katzenblut definibriert.

10 c.c. werden mit 20 c.c. CS_2 geschüttelt und minutenweise Ausstrichpräparate gemacht, im Ganzen 30 Präparate. Diese werden fixiert und gefärbt.

Schon nach 1 Minute ist das Hämoglobin ausserhalb der Blutkörper gefärbt aufzufinden. Nach etwa 5 Minuten ist eine völlige Schattenbildung vorhanden, und es beginnt von diesem Punkte an die Blaufärbung.

Resultat : CS_2 in direktem Kontakt mit frischem Blut zieht aus den roten Blutkörpern das Hämoglobin aus, so dass dieselben zu Schatten werden. Die Wirkung ist eine augenblickliche. Bei längerer Einwirkung scheint eine Zerstörung der roten und weissen Blutkörper einzutreten, die sich darin äussert, dass die Erythrocyten ihre scharfen Konturen verlieren und ein angenagtes Aussehen erlangen, die Leucocyten aber ihre Tinctionsfähigkeit verlieren. Das extrahierte Hämoglobin scheint keine weitere Umwandlung durchzumachen, da keinerlei Pigmentbildung beobachtet wurde.

Versuch XXVIII.

Von den später angeführten Versuchsfröschen Nr. 29, 30, 31, 32, 34, 35 wurde jedesmal die *Leber* in einer Schale mit Wasser verrieben und dann filtriert. Das Filtrat ist hellgelbbraun und lässt in dem sonst deutlichen Spektrum keinen Streifen erkennen. Zwei normale Froschlebern werden ebenso behandelt und zeigen dann bei einer dunkel-rosaroten Farbe des Filtrates die beiden Oxy-streifen. *Das Leberblut war also in irgend einer Weise durch CS_2 so beeinflusst, dass der Nachweis von Oxyhämoglobin im Auszug der Leber nicht gelang.*

Resultate der Btutversuche I—XXVIII.

1) In Wasser gelöster Blutfarbstoff bleibt bei Einwirkung von Schwefelkohlenstoff in flüssiger oder gasförmiger Form unverändert.

Die Angabe WESTBERGS, das CS_2 methämoglobinbildend wirke, wird darnach sehr unwahrscheinlich.

2) Mit physiologischer NaCl-Lösung verdünntes Blut, also sogenannte Blutkochsalzmischung, wird durch eine gewisse Menge CS_2 zersetzt, und zwar lösen sich die roten Blutkörper auf. CS_2 gehört also zu den

Hämolysinen. In der vorn angegebenen Tabelle steht CS_2 zwischen den Saponinsubstanzen und den gallensauren Salzen. Die unteren Grenzen liegen bei Blutverdünnungen unter 5 % für 100 c.c. bei etwa 10 Tropfen, doch ist dies bei dem Blute verschiedener Tierarten verschieden. Ein typischer Unterschied zwischen Säugetierblut und Vogelblut liess sich nicht feststellen. Anderseits zeigten auch verschiedene Exemplare derselben Tiergattung ein sehr variierendes Blutverhalten.

3) Methämoglobinlösungen beliebiger Konzentration werden durch CS_2 in doppelter Weise beeinflusst :

Es entsteht eine Farbenänderung und ein Niederschlag. Bei ersterer wird das Met-Hämoglobin in Oxyhämoglobin umgewandelt. Der erwähnte Niederschlag ist in Schwefelammon löslich und zeigt dann die beiden Oxystreifen.

4) Reines, unverdünntes, defibriniertes Blut wird von CS_2 alteriert. Die Blutkörperchen verlieren bereits nach spätestens 1 Minute ihr Hämoglobin. Dieses geht ausserhalb der Blutkörperchen und löst sich im Serum. Die Blutkörperchen werden dabei Schatten. Nach einer Einwirkung von 36 Stunden scheint an einzelnen Stellen auch noch ein Zerfall der Stromata zu beginnen, doch ist derselbe selbst nach 72 Stunden noch nicht deutlich ausgesprochen.

5) Das Filtrat der mit Wasser verriebenen normalen Winterfroschlebern ist hellrot und zeigt die beiden Oxystreifen. Nach subkutaner Injektion von CS_2 vor dem Schlachten liefert das Tier eine Leber, welche sich anders verhält. Ihr Filtrat ist hellbraun, ähnlich gefärbt wie eine dünne Methämoglobinlösung, und lässt keinen Streifen erkennen. Westberg würde also vielleicht bis zu einem gewissen Grade doch Recht haben, wenn er davon redet, das CS_2 die Methämoglobinbildung begünstigt. Diese Bildung ist aber doch wohl eine indirekte : Das Gift löst viele Blutkörperchen auf; das freigewordene Hämoglobin wird im lebenden Organismus von der Leber abgefangen und allmählig zu Gallenfarbstoff verarbeitet. Die Vorstufe dazu ist das Methämoglobin. Eine von diesen Vorstufen treffen wir eben hier in der Leber der vergifteten Tiere an.

6) Eine Bildung von Pigment, besonders eine Melaninbildung konnte nirgends gefunden werden.

III. Tierversuche.

Da die Resultate, welche durch Einatmung von CS_2, durch intravenöse Injektion und durch Eintauchen einzelner Gliedmassen in CS_2 erzielt worden waren, schon vielfach genau beobachtet sind, so wurde bei den

hier vorgenommenen Tierversuchen die Subkutaninjektion gewählt. Die Gründe dazu waren ausser dem eben angeführten noch folgende. Die Einatmung lässt sich in keiner Weise genau dosieren, ein Einbinden eines Beines in ein mit CS_2 gefülltes Glas macht zu starke lokale Schädigungen und giebt zu unsichere Allgemeinresultate, die intravenöse Injektion zuletzt schädigt direkt ganz intensiv und ist zu chronischen Versuchen wenig geeignet. Diese Uebelstände sind bei der hier angewendeten Methode teils beseitigt, teils wesentlich abgeschwächt. Grosser Wert wurde auf eine präzise Dosierung gelegt. Es wurden zu diesem Zwecke 5—50 % Lösungen von Schwefelkohlenstoff in Olivenöl verwendet, die auch von den Tieren recht gut vertragen wurden. Die Schmerzhaftigkeit war auch entschieden geringer, als bei den Injektionen von reinem CS_2, bei welchen die lebhaftesten Schmerzensäusserungen sich zeigten. Die Umgebung wurde schon nach wenigen Minuten völlig anaesthetisch, so dass eine weitere Injektion, die später in der Nähe gemacht wurde, keine Empfindung erregte. Zuerst wurden probeweise einzelnen Tieren verschieden grosse Dosen gegeben, um die hervorgerufenen Intoxicationserscheinungen aus einiger Anschauung feststellen zu können.

Als sehr brauchbar dazu zeigten sich Frösche.

1. Versuche an Fröschen.

Die Injektion geschah in den Lymphsack; die Menge CS_2, die gebraucht wurde, schwankte zwischen 0,05 und 0,2 reiner Substanz. Um eine etwaige Beeinflussung durch das Olivenöl kontrollieren zu können, wurde mehreren Fröschen 8 Tage lang täglich Oel in Dosen von je 1,0 injiciert. Eine völlige Resorption trat allerdings niemals ein.

Das Befinden war stets normal. Nach der Tötung konnte keinerlei Veränderung nachgewiesen werden; insbesondere war keine Lungenembolie aufzufinden.

Bei den vergifteten Tieren war natürlich bei der kurzen Dauer der Injektion eine pathologische Gewebsveränderung nicht zu erzielen.

Versuch XXIX.

Ein *Frosch* von 35 gr. Gewicht erhielt 0,1 c.c. reines CS_2 injiciert. Er geriet sofort in lebhafteste Unruhe, sprang einige Minuten lang herum, bis plötzlich ein Collaps eintrat. Die Atmung war nicht nachweisbar, die Herzaktion sehr verlangsamt. Er reagierte nur auf kräftige elektrische Reize. Ein in den Thorax geschnittenes Fenster zeigt deutliche, aber immer langsamer werdende Herzkontraktionen. Nach spätestens 5 Stunden ist der Tod eingetreten.

Es hat also eine Dosis von etwa 3,0 pro kgr. Frosch absolut tötlich gewirkt. Wie

nach den anderen Applikationsmethoden von CS_2 tritt zuerst ein Stadium der Excitation und dann der Lähmung ein.

Die *Sektion* zeigt geringe Injektion des Magens, der mit leicht rötlichem Schleim gefullt ist. Mikroskopisch sind guterhaltene Blutkörper massenhaft darin zu finden. Die Leber ist relativ dunkel gefärbt. Makroskopisch sind sonst keine Veränderungen vorhanden.

Versuch XXX.

Ein *Frosch* von 30 gr. Gewicht erhielt 1,0 einer 10 % Lösung injiciert, als 0,1 CS_2 = 3,3 pro kgr.

Nach einem Excitationsstadium von 1 1/2 Minuten bleibt er platt liegen und kann sich nicht mehr bewegen. Puls ist verlangsamt, die Atmung verschwunden. Durch ein Fenster sieht man noch fast 3 Stunden das Herz sehr langsam pulsieren. Der einzige *Sektionsbefund* ist eine sehr dunkel gefarbte Leber.

Versuch XXXI.

Eine genauere Beobachtung der Symptome wurde bei dem folgenden Tiere gemacht, einem *Frosch* im Gewicht von 55 gr. Dieser erhielt 0,2 c.c. CS_2. Es trat darauf sofort eine Beschleunigung der Atmung auf, welche nach etwa 1 Minute plötzlich aufhörte. Ein direktes Excitationsstadium war nicht vorhanden. Nach einigen Sekunden brach er zusammen und reagierte auf keinen mechanischen Reiz mehr. 3 Minuten später traten Muskelzuckungen auf, er drehte sich plötzlich aus seiner Rückenlage um, die Atmung setzte wieder ein und er machte einen völlig normalen Eindruck. Dieses Stadium dauerte 5 Minuten. Darauf brach er wieder zusammen; die Atmung sistierte. Der Cornealreflex war erloschen. Es traten nun fibrilläre Zuckungen der hinteren Extremitäten ein, welche nach einer halben Stunde auch die Vorderbeine ergriffen. Nach 12 Stunden sind die Zuckungen geringer geworden und treten fast ausschliesslich in den Fingern auf. Durch ein Fenster sieht man das Herz pulsieren, der Puls ist 18. Am nächsten Morgen wurde der Frosch tot aufgefunden. Die Leber sieht schwarzbraun aus. Das Blut enthält nur Oxyhämoglobin, die Blutkörperchen sind normal.

Bei grösseren Dosen scheint also zuerst eine Art Shock einzutreten, der nach kürzerer Zeit verschwindet und dann nervösen Reiz- resp. Lähmungserscheinungen Platz macht. Ob diese central oder peripher sind, lässt sich nicht absolut sicher feststellen, jedoch lässt die Art und Weise des Auftretens auf eine primäre centrale Lähmung schliessen, der binnen kurzer Zeit eine periphere folgt. Da die Injektion in den dorsalen Lymphsack geschieht, darf man vielleicht an eine direkte Schädigung der Medulla denken. Bei der raschen Verbreitung des Giftes durch den Körper ist ja auch eine sofortige Beeinflussung des empfindlichen Centralnervensystems leicht erklärlich. Ausserdem konnte konstatiert werden, dass eine Curare-ähnliche Lähmung der peripheren Nerven anfangs nicht vorlag. Die Muskelzuckungen kann man als ein Excitationsstadium auffassen, welches durch die schweren Gesamterscheinungen der Vergiftung ein-

geschränkt ist. Die Untersuchung des Blutes nach 20 Stunden zeigt völlig normale rote Blutkörper. CS_2 hat also in dieser Frist eine merkbare Veränderung nicht vorgerufen.

Wir sind also zu dem Schlusse berechtigt, dass *Blutveränderungen nur bei chronischer Vergiftung* und nach Ueberstehen der Anfangssymptome auftreten.

Versuch XXXII.

Ein *Frosch* von 61 gr. Gewicht erhält von einer 20 % Lösung Dosen von zusammen 1,5 c.c. = 0,3 CS_2 im Verlaufe von 3 Tagen. Nach jeder Injektion ist eine starke Unruhe vorhanden, die sich in lebhaftem Umherspringen äussert. Es folgen dann stets leichte Lähmungen, die Reflexe sind kaum vorhanden und lassen sich nur schwer auslösen. Nach einigen Stunden ist dann das Befinden anscheinend völlig normal.

Nach 3 Tagen wurde er getötet. Es fand sich bei der *Sektion* eine fast schwarze Leber. Blutveränderungen konnten nicht entdeckt werden.

Mikroskopisch zeigte die Leber an einzelnen Stellen sehr wenige, an andere sehr viele Kerne von Leberzellen, unter denen sich neben sehr schönen normalen, noch sehr kleine erkennen lassen, die tiefdunkel gefärbt sind und deren Struktur nicht zu erkennen ist. Ausserdem fanden sich noch eine Anzahl von doppelter und dreifacher Grösse als die normalen mit sehr deutlicher Struktur. Das in den Gefässen enthaltene Blut, soweit es im Schnitte erkennbar ist, zeigt schön gefärbte Kerne und normale Zusammensetzung.

Versuch XXXIII.

Ein *Frosch* von 40 gr. Gewicht erhielt im Laufe von 2 Tagen von einer 10 % Lösung 2 Dosen von je 0,25 c.c. zusammen also 0,5 CS_2.

Nach der ersten Injektion ist keine Beeinflussung zu sehen; nach der zweiten liegt er nach etwa 2 Minuten platt da und kann sich nicht mehr bewegen. Nach 2 Tagen, die anfangs eine geringe Besserung des Befindens zeigten, trat der Tod ein.

Die *Sektion* ergiebt eine fast schwarze Leber, die zerrieben keinen Oxystreifen im Filtrat zeigt. Die Lunge ist stark aufgeblasen. Magen und Darm sind hyperämisch und odematös. Mikroskopisch zeigt die Leber einen enormen Pigmentgehalt, aber keine besonderen Zellveränderungen. In dem Sammelröhren der Niere finden sich einzelne strukturlose Cylinder. Die Epithelien sind anscheinend nicht verändert.

Versuch XXXIV.

Ein *Frosch* von 25 gr. Gewicht erhielt im Verlaufe von 9 Tagen zusammen 0,205 gr. CS_2 in Dosen von 0,01—0,05.

Am 5. Tage trat plötzlich nach der Injektion ein starkes Erbrechen auf.

Entleert wurde ein leicht blutig gefärbter Schleim, der mikroskopisch gut erhaltene Blutkörperchen zeigte. Eine Auslaugung des Hämoglobins konnte durch Färbung nicht konstatiert werden.

Etwa 2—5 Minuten nach jeder neuen Injektion trat das Erbrechen wieder auf. Durch die vielen Insulte, denen der ausgestülpte Magen ausgesetzt war, entzündete er sich allmählig, so dass er selbst mit starkem Druck nicht mehr reponiert werden konnte. Das Tier wurde deshalb getötet.

Die *Sektion* ergab ausser der eben erwähnten Magen- und Dünndarmentzündung eine sehr dunkel gefärbte Leber, deren Filtrat keine Oxystreifen zeigte. Sonst war nichts Pathologisches zu finden.

Mikroskopisch fand sich eine eigentümlicherweise geringe Entzündung des Magendarmtraktus verbunden mit einem sehr starken Oedem der Submukosa, die dadurch etwa das Fünffache der normalen Dicke erreicht hat.

In der Leber war vereinzelt eine geringe vakuoläre Degeneration zu finden. Ausserdem bestand ein sehr wechselnder Pigmentgehalt. Die Pigmentschollen selbst erreichten eine bedeutende Grösse, so dass sie etwa wie Russflocken im Gesichtsfelde lagen. Wie weit dieser Zustand der Norm noch entspricht, vermag ich nicht zu entscheiden.

In der Niere finden sich einzelne hyaline Cylinder, die teilweise noch wohlerhaltene Kerne einschliessen.

Versuch XXXV.

Ein *Frosch* von 39 gr. Gewicht erhielt im Verlauf von 24 Stunden 3 Dosen von je 0.05 gr. CS_2. Nach 3 Tagen Ruhe hatte er sich fast völlig wieder erholt. Er bekam deshalb noch 0,01. Am nächsten Morgen trat ein starkes Erbrechen auf, welches etwa 1/4 Stunde dauerte und auf die leiseste Berührung des Tieres oder Erschütterung des Tisches wieder einsetzte. Nach 4tägiger Ruhe erhielt er noch 0,025 CS_2 und starb dann nach etwa 10 Stunden. Die verbrauchte Gesamtmenge von CS_2 betrug 0,135 c.c.

Der *Sektionsbefund* war ein negativer, bis auf die sehr dunkele Leber, deren Filtrat keine Oxystreifen zeigte. Ausserdem hatte die Schnittfläche ein eigenartig hellgeflecktes Aussehen.

Mikroskopisch fand sich ein sehr wechselnder Blutgehalt und Pigmentgehalt, und zwar waren die Randpartieen direkt hyperämisch.

Die anderen Organe lassen nichts Pathologisches erkennen.

Versuch XXXVI.

Ein *Frosch* von 40 gr. Gewicht erhielt 0,05 c.c. CS_2. Er erholte sich in der Zeit von 6 Tagen völlig, so dass er dann 0,1 erhielt. Nach 2 Tagen konnte in dem eingeschnittenen Fenster keine Herzpulsation mehr hervorgerufen werden. Die Gesamtmenge betrug also 0,15.

Die *Sektion* ergiebt nichts besonderes, mit Ausnahme der Leber, deren Filtrat keine Oxystreifen zeigt.

Mikroskopisch war nichts zu finden.

Versuch XXXVII.

Um die Wirkung auf das Blutgefässystem zu erkennen, wurde folgender Versuch unternommen.

Ein *Frosch* wurde auf einem zu diesem Zwecke konstruierten Gestell derart fixiert, dass ein Vorderbein auf einem Objektträger zu liegen kam. Das Ganze wurde an den Objekttisch eines Mikroskops angesetzt.

Bei einer Vergrösserung von etwa 70 × konnte man in den Gefässen der Schwimmhäute die einzelnen Blutkörper sehr gut circulieren sehen.

Der Frosch erhielt darauf, um das Excitationsstadium nach Möglichkeit zu

verringern, 0,5 c.c. reinen CS_2. Es ergab sich nun, das nach 1 3/4 Minuten die Circulation langsamer wurde und zuletzt völlige Stase eintrat, die allerdings etwa jede halbe Minute eine geringe Weiterschiebung zeigte. Durch ein Fenster sah man entsprechend das Herz pulsieren; jedoch war ein deutlicher Zeitunterschied zwischen der Kontraktion und der peripheren Weiterbewegung zu konstatieren. Es dürfte dies darauf beruhen, dass die Blutsäule die elastischen Gefässe ausdehnt, wenn eine vis a tergo auftritt, und dann erst, wenn das Compressionsmaximum erreicht ist, die Weiterbewegung eintritt.

Nach etwa 10 Minuten trat völlige Stase ein, obwohl das Herz noch pulsierte; nach weiteren 15 Minuten war der Tod eingetreten.

Versuch XXXVIII.

Ein *Frosch* erhielt 2 × täglich 0,1 einer 5 % Lösung in die Muskulatur des Hinterbeins eingespritzt. Es trat augenblicklich eine spastische Extension ein, die bis zum Tode andauerte. Der betreffende Oberschenkel war weder direkt noch vom Rückenmark aus elektrisch erregbar, während der Unterschenkel erst allmählich einen Teil seiner Erregbarkeit einbüsste. In den ersten Stunden bestand eine Art Tremor der Zehen, der wohl auf direktem Nervenreiz beruhen dürfte, da der Schwefelkohlenstoff die Markscheide löst und so mit dem Axencylinder in Kontakt kommt. Dieser wird erst gereizt und dann gelähmt. Nach 6 Tagen trat der Tod ein. Als die Pulsation des Herzens fast aufgehört hatte, wurde es vorsichtig incidiert, und etwas Blut zu einem Deckglaspräparat entnommen. Das Tier wurde dann getötet.

Die *Sektion* ergiebt nicht Besonderes. Der betr Oberschenkel ist hyperämisch gerötet. Die Muskulatur zeigt im Zupfpräparat keine Besonderheiten. Das Blutpräparat enthält eine grosse Menge von Leucocyten, die an einzelnen Stellen die Erythrocyten bei weitem an Zahl übertreffen. Besonders zahlreich sind sie an kleinen Luftblasen, die das Präparat enthält, vorhanden. Siehe Fig. 2. Pigmentbildung ist nicht vorhanden; ebenso ist nirgends eine direkte Zerstörung der roten Blutkörper vorzufinden.

Resultat der Froschversuche.

Die tötliche Dosis von CS_2 bei Subkutaninjektionen liegt nach den angestellten Versuchen zwischen 1,25 und 3,7 c.c. pro Kgr. Frosch. Die Wirkung ist um so rascher,

1) je konzentrierter die Flüssigkeit ist,

2) je öfter injiciert wird.

Es werden also grosse Dosen einer dünnen Lösung besser vertragen, als häufige kleine Dosen einer starken Lösung, auch wenn in beiden Fällen die Gesamtmenge des verbrauchten CS_2 dieselbe ist. Ein Frosch vermag sich an eine gewisse Menge zu gewöhnen. Bei einer akuten Vergiftung tritt ein Stadium der Excitation mit darauffolgender centraler Lähmung ein. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemcentrums und dann des Herzens.

Der *Sektionsbefund* ergiebt als wesentlichstes eine Veränderung des *Leberblutes* in der Art, dass das Hämoglobin irgendwie fester gebunden

wird. Welcher Art diese Bildung ist, lässt sich spektroskopisch nicht entscheiden, da keine charakteristischen Streifen vorhanden sind. Man könnte sie vielleicht als eine Stufe einer durch CS_2 in der Leber erfolgenden intensiveren Blutzersetzung auffassen. Eigentümlich ist nur, dass niemals geschädigte Blutkörperchen in Leberschnitten gefunden werden konnten. Die verschiedene Blutverteilung und der wechselnde Pigmentgehalt bietet keinen Anhaltspunkt für irgend welche Veränderung.

In der *Niere* sind manchmal hyaline Cylinder zu finden, die an einer Stelle Kerne enthielten. Diese stammen wohl von abgestossenen Epithelien her. Die Schädigung der Niere kann aber erst in den tieferen Teilen erfolgt sein, da die Tubuli recti- und contorti stets frei waren. Nebenbei kommt noch manchmal eine *Gastroenteritis* vor, die aber zum grossen Teil rein mechanisch durch das häufig Erbrechen bewirkt sein dürfte. Das Oedem der *Submukosa* beruht einfach auf der venösen Stauung. Ueber die Veränderungen des Blutes ist schon S. 178 gesprochen worden.

Die *übrigen Organe* zeigten nichts Besonderes.

Hervorzuheben ist noch, dass an keiner Stelle eine pathologische Pigmentbildung vorgefunden werden konnte.

Der makroskopische Sektionsbefund ist ein negativer, bis auf die ganz dunkele Leber, die in ihrer Farbe sehr dunkelem Tabak nahe steht.

In Bezug auf Organveränderungen hatten die Versuche mit Fröschen kein besonders prägnantes Resultat ergeben; es wurden daher Säugetiere verwendet, welche einerseits eine grössere Menge des Giftes vertragen können, anderseits auch ein gewisses Quantum nach Passierung des Körpers durch die Atmung wieder ausscheiden. Sie sind also zu chronischen Intoxicationen wesentlich mehr geeignet.

2. Versuche an Säugetieren.

Versuch XXXIX.

Ein *Meerschweinchen* erhielt im Laufe von 6 Tagen erst 4 mal je 0,2 und dann 2 mal 0,4 c.c. CS_2 und zwar als 20 % Oellösung; zusammen waren es also 1,6 c.c. 2 Tage nach der letzten Injection trat der Tod ein. Der Sektionsbefund ergab eine muskatnussartige Schnittfläche der Leber; man bekam den Eindruck von dunkelbraunen Ornamenten auf fast weissem Grunde. Wie bekannt ist, kommt diese Zeichnung auch bei Tieren vor, die völlig gesund sind. Die Lunge ist schwammig und dunkelrot bis blaurot. Sonst ist nichts Besonderes vorhanden.

Mikroskopisch findet sich in der Leber eine geringe vakuoläre Degeneration neben einer deutlichen Infiltration der Glisson'schen Kapsel. In einzelnen grösseren Gallengängen sieht man hyaline Cylinder, die keine Kerne enthalten. Die kleinen Gallengänge sind frei. Die sonstigen Organe sind normal.

Versuch XXXX.

Da die enorm harte Haut der Meerschweinchen eine Injektion sehr beschwerlich macht und ausserdem häufig die injicierte Flüssigkeit partiell wieder herausgepresst wird, so wurde ein kombiniertes Verfahren eingeleitet.

Ein *Meerschweinchen* erhielt jeden 2. Tag 0,2 c.c. CS_2 injiciert. An den dazwischen liegenden Tagen wurde das Tier unter einer luftdicht schliessenden Glasglocke CS_2-Dämpfen ausgesetzt, bis völlige Narkose eingetreten war. Die durchschnittliche Dauer war 2—3 Minuten. Unter die Glasglocke wurde ein mit 5 c.c. CS_2 getränkter Wattebausch gelegt. Der luftdichte Abschluss wurde durch Eintauchen der Glasglocke in Wasser erzielt.

Schon nach kurzer Zeit stieg die Widerstandsfähigkeit des Tieres, so dass ein Mal 5 Minuten bis zur völligen Narkose notwendig waren. Nach 17 Tagen trat der Tod ein. Es waren zusammen 1,8 c.c. subkutan und 40 c.c. zu 8 Einatmungen verwendet worden.

Die *Sektion ergab* dieselbe Leberfärbung wie bei dem vorigen Tiere. Die Milz zeigt auf der Schnittfläche einige dunkle Punkte, die auf Pigment verdächtig sind. In der Blase findet sich ein leicht getrübter Urin, der aber weder Cylinder noch Pigment enthält. Zucker und Eiweiss sind nicht vorhanden. Bei einem Zusatze von Säuren verschwindet die Trübung unter leichtem Aufbrausen ($CaCO_3$).

Mikroskopisch zeigt die Leber eine sehr starke Stauungshyperämie; man bekommt direkt den Eindruck eines von der Vena portae aus angefertigten Injektionspräparates. Die Randzone zeigt an einzelnen Stellen geringe vakuoläre Degeneration. In mehreren grossen und einem kleinen Gallengang finden sich hyaline Cylinder, die auch einzelne Kerne enthalten, also zu den Brauer'schen Cylindern zu rechnen sind. Pigment ist nirgends zu finden.

In der Milz findet sich in grösserer Menge ein gelbbraunes Pigment, welches sich mit Schwefelammon schwärzt und dann mit angesäuertem Ferricyankalium blau färbt, also eisenhaltig ist. Pigmentfrei sind die Septen und die Keimcentren, es findet sich jedoch in einzelnen Gefässquerschnitten. Das in diesen Gefässen enthaltene Blut zeigt relativ viele Leucocyten, von denen einige sich durch ihre Grösse auszeichnen, die also zu den Granulationszellen zu rechnen sind. Ausserdem finden sich die gewöhnlichen Lymphocyten und noch eine eigentümliche sehr kleine Art, etwa von halber Grösse im Vergleich zu Lymphocyten, mit tiefschwarzer Färbung ohne irgend welche erkennbare Struktur oder Protoplasmasaum. Es können dies auch Kernbruchstücke sein. Kernhaltige Erythrocyten sind nicht vorhanden.

Versuch XXXXI.

Ein *Kaninchen* erhielt 8 Tage lang Dosen von 0,025—0,4 je nach Befinden, zusammen 1,9 c.c.

Daraufhin sollten 4 Wochen Pause gemacht werden. Dies konnte aber nicht erreicht werden, da das Tier bereits 19 Tage nach der letzten Injektion starb.

Die *Sektion* ergab ein starkes Empyem. Die rechte Lunge war völlig vereitert, die linke zur grösseren Hälfte. Ausserdem fanden sich in allen Organen metastatische Abscesse in grosser Menge. Die Infektion dürfte wohl durch ein Anstechen der Pleura verursacht worden sein, wie es ja bei den sehr unruhigen Tieren gelegentlich der Injektionen leicht denkbar ist. Es besteht ein starker septischer Milztumor.

Aus dem mikroskopischen Bildern einen Schluss zu ziehen, ist natürlich nicht statthaft. Da sich aber einige Punkte ergaben, die eine Uebereinstimmung mit den anderen Versuchstieren zeigten, so sollen die Präparate hier mit erwähnt werden.

In der Leber findet sich ein überaus typischer Brauer'scher Cylinder. Ausserdem bestehen noch eine grössere vakuoläre Degeneration und einzelne nekrotische Herde. Das Protoplasma der Leberzellen ist nicht körnig, die Kerne sind teilweise zerfallen. Selbstverständlich waren massenhaft kleine Abscesse und Infiltrationen vorhanden. Die Milz war hyperplastisch und zeigte an manchen Stellen eine Art von fettiger Degeneration. Die Lunge ist abscediert und an allen anderen Partieen pneumonisch, so dass man sich über die Lebensdauer des Tieres wundern muss. Alle Bronchien und Alveolen sind von einer eitrigen Masse ausgefüllt. Die Pleura zeigt dicke, infiltrierte Schwarten.

In der Niere sind vielfach hyaline und körnige Cylinder vorhanden. In einzelnen Cylindern sieht man grosse Mengen von Kernen. Ausserdem enthalten eine Reihe von Harnkanälchen Blut. Neben einigen grossen Abscessen sieht man viele kleine Infiltrationen. Abstrahiert man die septischen Processe, so kann man doch noch einzelne Momente für die CS_2 Intoxication in Anspruch nemen; besonders die Lebercylinder und die vakuoläre Degeneration.

Versuch XXXXII.

Ein *Kaninchen* erhielt im Laufe von 7 Tagen Dosen zwischen 0,4 und 1,0 c.c. CS_2 in Form von 20 °/o – 50 °/o Lösungen. Am 8. Tag war es tot.

Die Sektion ergiebt nichts Besonderes.

Mikroskopisch finden sich in der Leber in allen grossen und mehreren kleinen Gallengängen typische Brauer'sche Cylinder. An einzelnen Stellen sieht man geringe vakuoläre Degeneration. In der Niere enthalten einige Sammelröhren Cylinder mit verschieden gut erhaltenen Kernen. In den Tubulis selbst ist ein typischer Cylinder nicht zu finden. Die Milz ist pigmentfrei. Magen- und Darmkanal ist nicht verändert.

Versuch XXXXIII.

Ein *Kaninchen* von 890 gr. Gewicht erhielt 20 Tage lang täglich Dosen von 0,2 – 0,8 zusammen 6,6 c.c. CS_2 als 50 °/o Lösung injiciert. Das Gewicht stieg allmählig und betrug nach 14 Tagen 915 gr. und post mortem 960 gr. Da das Tier einen schwer kranken Eindruck machte, alle Haare verlor und geringe Lähmungen auftraten, wurde es getötet.

Eigentümlicherweise war bei der Sektion nichts Besonderes zu finden.

Mikroskopisch zeigte die Leber geringe vakuoläre Degeneration und einige Brauer'sche Cylinder, von denen Fig. 1 ein Bild gibt. Sie zeigen z. T. Pigmentschollen. In einem Gefassquerschnitt findet sich ein Complex Leberzellen, der zweiffellos kein Kunstprodukt is. Die Milz zeigt keine Besonderheiten, auch kein Pigment. Die Niere enthält sehr spärliche Cylinder.

Resultat der Säugetierversuche.

Säugetiere können durch eine gewisse Menge CS_2 bei Subkutaninjektion getötet werden. Der Tod tritt ein durch Lähmung des Atemcentrums und des Herzens.

Bei chronischen Vergiftungen greift CS_2 das *Blut* an und bewirkt pathologische Organveränderungen.

In erster Linie sind Leber und Nieren betroffen.

Die *Leber* zeigt vakuoläre Degeneration des Parenchyms neben Wucherungsvorgängen des interacinösen Gewebes. In den grösseren Gallengängen finden sich Brauer'sche Cylinder von verschiedener Zusammensetzung. Der am typischsten ausgebildete besteht aus einem zusammengesinterten Protoplasmaklumpen, der Leucocyten, Leberzellkerne, gut erhaltene Cylinderepithelien und wachsartige gelbe Pigmentschollen enthält. Die Cylinderepithelien liegen teilweise noch in normaler Weise gruppiert. Das Pigment scheint aus zusammengetretenen Blutkörperchen zu bestehen, denn es hat in ungefärbten Präparaten genau dieselben Farbe, wie das Blut in den Gefässen. Als Pigment kann man es wohl bezeichnen, da man selbst bei stärkster Vergrösserung keine Struktur erkennen kann.

Die *Nieren* bieten meistens das Bild einer leichten Nephritis. Die Lungen zeigen die typischen Zeichen des Erstickungstodes, wie es bei einer Lähmung des Atemcentrums zu erwarten ist. Eine Fettembolie, die bei den grossen Quantitäten von Olivenöl, die injiciert wurden, eventuell möglich war, ist mit Sicherheit auszuschliessen. Es wurden in Formalin gehärtete Gefrierschnitte mit Sudan III und mit Alkanna gefärbt, ohne irgend welches Fett in den Gefässen nachweisen zu können. In einem Falle war eine Pneumonie auf septischer Basis eingetreten; in einem anderen konnte man sie, bei den schweren Lähmungserscheinungen auch als Schluckpneumonie auffassen.

Die *Milz* zeigte in einem Falle eisenhaltiges Pigment, dessen Ursprung nicht festzustellen war. Die übrigen Organe zeigten nichts Besonderes.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind also abgesehen von Lebercylindern, der vakuolären Degeneration und der Nephritis keine besonders bemerkenswerten gewesen.

Hervorzuheben ist noch, dass *Pigment* nur in 2 Fällen aufgefunden werden konnte und zwar in der einen Milz ein gelbrotes, körniges, lichtbrechendes, eisenhaltiges Pigment unbekannten Ursprungs und in dem einen Lebercylinder ein gelbes, wachsartiges, scholliges Pigment, wahrscheinlich hämatogenen Ursprungs. Ob letzteres nun durch CS_2 oder durch die in den Gallengängen naturgemäss vorhandenen gallensauren Salzen, die ja auch hämolytisch wirken, verursacht worden ist, kann man nicht entscheiden. Da aber in den anderen Fällen in der Leber kein Pigment vorhanden war, so ist es mindestens zweifelhaft, ob man es als ein Symptom der CS_2-Vergiftung auffassen darf.

3. Versuche an Hühnern.

Zu den letzten Tierversuchen wurden Hühner verwendet. Die Vergiftung erfolgte ebenfalls subkutan. Da die Versuche hauptsächlich der Blutuntersuchung dienten, sollen sie nur kurz erwähnt werden.

Versuch XXXXIV.

Huhn I. erhielt 8 Tage lang täglich 0,5 c.c. CS_2. Es entwickelte sich nach 2 Tagen eine Parese der Beine, so dass das Laufen kaum möglich war. Ausserdem bestand eine stark herabgesetzte Schmerzempfindlichkeit. Nach 8 Tagen hat die Schwäche noch beträchtlich zugenommen; das Tier liegt meistens auf der Seite. Die Atmung ist oberflächlich und frequent. Nach einer Dosis von 1,0 am 9. Tage tritt der Tod ein.

Die *Sektion* ergiebt nichts Besonderes. Ein Stück Mesenterium in der Nähe der Gallenblase ist intensiv schwarz gefärbt. Mikroskopisch sieht man schwarzes Pigment. Das Huhn befand sich gerade in der Eilegeperiode, in welcher viel Eisen im Körper nach dem Eileiter hin befördert wird. Es kann sich also in diesem Falle aus ursprünglich locker gebundenem Eisen durch Leichenfäulnis Schwefeleisen gebildet haben. Dass in der Eilegeperiode im Mesenterium des Huhnes Eisen unter Umständen nachweisbar ist, hat Joh. Tirmann (1) gefunden und sehr schöne Abbildungen davon geliefert.

Versuch XXXXV.

Huhn II. erhielt täglich 0,5 c.c. CS_2 3 Tage lang.

Während es sich anfangs sehr wohl befunden hatte, traten allmählig Lähmungen der Beine auf, die es nötig machten das Tier zu töten. Dies geschah durch 1,0 c.c. CS_2. Die *Sektion* ergab nichts Besonderes.

Versuch XXXXVI.

Huhn III. erhielt 2 Tage lang je 0,5 c.c. CS_2. Am 3. Tage bekam es 1,0. Es wurde dann bis zum 9. Tage pausiert und dann wieder 1,0 injiciert. Die Erscheinungen waren dieselben wei bei den vorigen Versuchen.

Die *Sektion* ergab nichts Besonderes.

Versuch XXXXVII.

Huhn IV. erhielt im Ganzen in 9 Tagen 3,0 c.c. CS_2. Am 10. Tage bekam es 2,0 und starb nach 3 Stunden.

Die *Sektion* ergab nichts Besonderes.

Versuch XXXXVIII.

Huhn V. erhielt 10 Tage lang jeden Tag 0,5 c.c. CS_2. Es wurde darauf 14 Tage pausiert. Dann bekam es 1,0 und wurde am Nachmittag tot vorgefunden. Die Sektion ergab nichts Besonderes.

Die eben angeführten Hühner wurden speziel zu Zählungen der Blutkörperchen verwendet. Es wurden nun noch 2 Hühner vergiftet, bei

(1) Joh. Tirmann : Görbersdorfer Veröffentlichungen. Herausgegeben von R. Kobert, Bd. II, 1898.

welchen an täglich angefertigten Deckglaspräparaten die Veränderung der Blutkörperchen selbst festgestellt wurde. Die Resultate der Blutuntersuchungen werden später angegeben werden.

Versuch XXXXIX.

Huhn VI. wurde 28 Tage beobachtet. Es erhielt Dosen von 0,2—1,0, zusammen 5,65 c.c, CS_2. Zu bemerken ist nur, dass auf eine Injektion in die Muskulatur des Oberschenkels erst eine spastische Contraktur eintrat, die nach einiger Zeit in eine Parese überging. Zu gleicher Zeit trat auch eine Parese des Flügels derselben Seite auf, so dass er bewegungslos herabhing. Im Laufe von etwa 14 Tagen war eine deutliche Besserung zu bemerken, doch blieb noch ein ziemliches Hinken übrig. Das Bein hat jede Sensibilität fast völlig eingebüsst. Das Gewicht fiel von 2350 auf 2300 gr.

Die Sektion ergiebt nichts Besonderes.

Versuch L.

Huhn VII. erhielt 9 Tage lang Dosen, die allmählich von 0,25 auf 1,0 anstiegen. Am 10. Tage trat der Tod ein.

Das Blut wurde auf den Hämoglobingehalt untersucht. Derselbe war vor Beginn der Injektionen nach dem Fleischl'schen Hämometer 90, am 9. Tage betrug er 65. Das Gewicht des Tieres fiel in der Injektionszeit von 1700 gr. auf 1500 gr.

Resultat der bisherigen Hühnerversuche.

Von den mikroskopischen Präparaten der Hühner ist nur zu erwähnen, dass vereinzelt eine *vakuoläre Degeneration der Leber* und eine leichte *Wucherung der Glisson'schen Kapsel* vorgefunden wurde. Ausserdem war das *lymphoide Gewebe,* welches ja längs der Gefässe normal schon reichlich vorhanden ist, besonders stark entwickelt, so dass man an mehreren Stellen eine *Vermehrung desselben annehmen darf.*

Die übrigen Organe zeigten nichts Besonderes.

Wie später noch angegeben wird, treten noch Blutveränderungen auf.

Wir können feststellen :

1) Eine Abnahme der roten Blutkörperchen.

2) Eine Abnahme des Haemoglobingehaltes.

3) Eine Zunahme der Leucocyten.

Ausserdem gehen noch eine Reihe von Veränderungen der Blutkörper selbst vor sich, die bei den später angegebenen Blutuntersuchungen sich vorfinden.

Ein Gesamtüberblick über alle Tierversuche wird im letzten Teil noch gegeben werden.

4. Versuche mit Zählung der Blutkörperchen.

In mehreren Arbeiten über die CS_2-Intoxication hatten sich sehr variierende Angaben über die Einwirkung des Schwefelkohlenstoffs auf

das zirkulierende Blut gefunden. An den einzelnen kleinen Säugetieren, die verwendet wurden, hatten sich auffallende Veränderungen nicht ergeben; es waren allerdings auch nicht spezielle Beobachtungen angestellt worden. Es wurden nun Hühner als Versuchstiere benutzt, deren Blutkörper sich durch ihre Grösse und gute Färbbarkeit auszeichneten. Da nun CS_2 im Reagensglase hämolytisch wirkt, so war eine Zerstörung von Blutkörperchen zu erwarten. Diese Zerstörung durch Blutgifte soll gerade beim Huhn besonders stark.

Heinz(1) vergiftete Hühner mit Phenylhydrazin und Hydroxylamin. Er berichtet nun von einem Zugrundegehen von bis zu 2,400,000 roter Blutkörperchen pro cm. in 24 Stunden. Diese Menge soll dann in 6 Tagen wieder ersetzt werden können. Als durchschnittliche Anzahl bei normalen Hühnern giebt er an

4,060,000
3,866,000
4,035,000
3,996,000

also im Mittel 3,982,000.

Ein Verlust von 2,400,000 würde über 60 % ausmachen, also enorm sein. Man muss allerdings berücksichtigen, das Phenylhydrazin und Hydroxylamin zu den intensivsten Giften gehören. Mit CS_2 dieselben Resultate zu erwarten, würde wenig Zweck haben, da die Wirkungen bei kleinen Dosen nicht eintreten, grosse Mengen hingegen zu rasch ad exitum führen, so dass solche Veränderungen noch nicht vorhanden sind.

Im Ganzen wurden 5 Hühner auf die Veränderungen der Blutkörperzahl untersucht.

Die Zahl der roten Blutkörper bei den normalen Versuchstieren war in abgerundeter Zahl

5,480,000
5,250,000
4,600,000
3,900,000
3,400,000

der Durchschnitt 4,544,000 also etwas höher als bei Heinz.

Zugleich wurden die Leucocyten mitgezählt, so weit dies die Zählmethode gestattete. Benutzt wurde ein Thoma-Zeiss'scher Zählapparat.

---

(1) Dr. R. Heinz : *Ueber Blutdegeneration und -regeneration.* Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Bd. 29, 1901.

Die Zahl der Leucocyten war

47,000
41,000
32,000
23,000
23,000

der Durchschnitt also 33,200.

Die Zahlen wichen also zwischen beiden einzelnen Tieren in hohem Grade von einander ab.

Die Versuchtiere sind folgende :

Versuch XXXXIV.

Huhn I.

Tag	Rote Blutkörper	Weisse Blutkörper	r : w	Dosis CS_2
				tgl.
1.	5,250,000	23,000	228 : 1	0,5
2.—8.	—	—	—	»
9.	2,700,000	37,000	76 : 1	1,0
10.	+	—	—	—

Die erste Rubrik giebt den Tag der Behandlung an, dann kommen die Angaben über die Zahl der roten und der weissen Blutkörperchen, dann das Verhältnis der roten zu den weissen, dann die Dosis CS_2, welche täglich verwendet wurde.

In diesen eben angeführten Fällen würden 4,0 c.c. CS_2 injiciert. Die roten Blutkörperchen sind etwa auf die Hälfte herabgesetzt, die Leucocyten um 65 % gestiegen.

Huhn II.

Tag	Rote	Weisse	r : w	Dosis
1.	3,900,000	32,000	122 : 1	0,5
2.	2,700,000	31,000	87 : 1	0,5
3.	2,022,000	54,000	37 : 1	0,5
4.	2,093,000	64,000	33 : 1	1,0
5.	+	—	—	—

Während die roten Blutkörper um etwa 50 % abgenommen haben, hat sich die Zahl der Leucocyten verdoppelt.

Huhn III.

Tag	Rote	Weisse	r : w	Dosis
1.	3,480,000	41,000	85 : 1	0,5
2.	3,290,000	43.000	76 : 1	0,5
3.	3,320,000	78,000	46 : 1	1,0
4.—8.	—	—	—	—
9.	2,370,000	86,000	27 : 1	1,0
10.	+			

Wie bei den vorigen Versuchen sieht man deutlich ein allmähliches Abnehmen der roten und ein beträchtliches Zunehmen der weissen Blutkörperchen.

Huhn IV.

Tag	Rote	Weisse	r : w	Dosis
1.	4,625,000	47,000	98 : 1	0,5
2.	3,347,000	38,000	87 : 1	0,5
3.	2,775,000	53,000	53 : 1	—
4.	2,297,000	36,000	64 : 1	0,5
5.	2,475,000	38,000	66 : 1	0,5
6.	2,006,000	46,000	43 : 1	1,0
7.	—	—	—	—
8.	—	—	—	—
9.	1,862,000	54,000	35 : 1	2,0
10.	+			

Die roten Blutkörperchen haben eine deutliche Abnahme erfahren und sind auf 40 % der Anfangszahl gesunken. Die Leucocyten haben irgend welche charakteristische Aenderung nicht durchgemacht. Die Zählung derselben war allerdings auch sehr erschwert, da die Leucocyten sehr häufig im Klumpen aufraten, die natürlich das Resultat bedeutend beeinträchtigten.

Die Zahl der Leucocyten hat in diesem Falle also keinen unbedingten Anspruch auf Beweiskraft.

Huhn V.

Tag	Rote	Weisse	r : w	Dosis
1.	5,480,000	23,000	290 : 1	tgl. 0,5
2.—8.	—	—	—	
9. früh	2,825,000	72,000	40 : 1	
9. nach 2 St.	2,895,000	?	?	
10.	1,637,000	— ?	?	
11.—14.	—	—	—	—
15.	2,400,000	39,000 ?	61 : 1	—
16.	3,468,000	61,000	57 : 1	—
17.	3,756,000	115,000	33 : 1	—
18.	3,870,000	222,000	18 : 1	— Siehe Fig. 4.
19. 20.	—	—	—	—
21.	3,431,000	152,000	22 : 1	—
22.	—	—	—	—
23.	3,300,000	85,000	39 : 1	—
24.	—	—	—	—
25.	3,375,000	79,000	43 : 1	1,0
26.	+	—		

Innerhalb von 10 Tagen ist die Zahl der roten Blutkörperchen von 5,480,000 auf 1,637,000 herabgegangen, d. h. auf etwa 30 % der Anfangszahl. Nach dem Aufhören der Injektionen regenerierten sie sich langsam wieder, erreichten aber die Anfangszahl nicht. Die Leucocyten stiegen während der Anfangszeit an, dann fielen sie wieder. Plötzlich traten sie in enormer Zahl auf, so dass sie den hohen Betrag von 1 auf 18 rote erreichten. Dann nahmen sie wieder an Zahl ab.

Resultat der Blutkörperchenzählungen.

1. Bei der CS_2-Vergiftung von Hühnern gehen eine *gewisse Menge roter Blutkörper zu Grunde* und zwar in verhältnismässig kurzer Zeit. 2. *Die Leucocyten nehmen an Zahl zu* und können unter Umständen in enormen Mengen auftreten. 3. Zu gleicher Zeit *sinkt der Hämoglobingehalt.*

Da das Blut sehr leicht zum Gerinnen kam, war die Zählung mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Besonders die Leucocyten waren schwer zu zählen, da sie häufig im Gesichtsfelde Klumpen bildeten, die schätzungsweise aus bis zu 40 Einzelkörpern bestanden. Es wurde in diesen Fällen stets eine neue Zählung vorgenommen, bis ein Gesichtsfeld ohne grössere Klumpen gefunden wurde. Es dürften allerdings die dabei erhaltenen Werte einige Male zu niedrig ausgefallen sein.

Wenn also die einzelnen Zahlen für Leucocyten eine absolute

Genauigkeit nicht besitzen, so zeigt doch die Uebereinstimmung aller Resultate, dass den Veränderungen eine gemeinsame Basis zu Grunde liegt. Man ist also berechtigt, aus den angeführten Tabellen gültige Schlüsse zu ziehen.

Im Anschluss an diese Versuche wurden noch 2 Hühner vergiftet, um an täglich angefertigten Blutpräparaten festzustellen, welcher Art die Einwirkung des CS_2 auf die circulierenden Blutkörperchen wäre. Von den Hühnern I—V waren bereits ab und zu Präparate angefertigt, die schon einige Veränderungen zeigten; es sollte jedoch noch die Wirkung des Giftes schrittweise verfolgt werden.

Das Blut wurde gelegentlich der Injektionen aus dem Kamme des Huhnes durch einen kleinen Einstich mit einer Lanzette entnommen. Irgend welche Infektion der minimalen Wunde trat niemals ein.

Die mit allen Cautelen angefertigten Deckglaspräparate wurden lufttrocken auf 1—2 Stunden in ein Gemisch von wasserfreiem Alkohol-Aether angebracht und dann nach dem Trockenwerden mit Ehrlich'schen Triacid gefärbt. Einige Male misslang die Färbung, die Blutkörper nahmen wenig Farbe an. Eine genaue Begründung kann nicht gegeben werden. Die Ursache liegt wahrscheinlich in der Fixierung.

Nach den Angabe von ENGEL(1) besteht Triacid aus 2 sauren Anilinfarben, Orange G und Säurefuchsin, und dem basischen Methylgrün. Die basischen Farbstoffe färben im allgemeinen die Kerne, indem sich die Farbbase mit der Nucleïnsäure des Kernes zu einem Salze verbindet, die sauren Farbstoffe haben eine Affinität zu Eiweiss. Sie färben deshalb meist das Protoplasma und die roten Blutkörper.

Das Triacid nun färbt die Erythrocyten orange, die Kerne grünlich blau, die neutrophilen Granulationen violett, die eosinophilen rot, das Protoplasma der Lymphocyten rosa.

Bei dieser Färbung musste man also Veränderungen der Blutkörperchen, Veränderung des Hämoglobingehalt, Kernveränderungen oder gar Stromazerfall leicht nachweisen können.

Welche von den beim Menschen beobachteten Formen Analogieen im Hühnerblute haben, war in der zu Gebote stehender Litteratur nirgends angegeben. Eine Diagnose aus den beobachteten Formen zu stellen, ist natürlich noch viel weniger möglich.

---

(1) ENGEL : *Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes.* Erste und zweite Auflage. Berlin, 1898 und 1901.

Die in den vorliegenden Präparaten beobachteten Blutkörperchen zeigen etwa folgende Formen :

I. ERYTHROCYTEN.

1) Normale, orange Zelle mit grossem hellblauen Kern, der ein feines dunkles Netzwerk zeigt.

2) Grössere, rundliche, aber unregelmässige Blutkörper mit tiefblauem, grossen, runden Kern, ähnlich Plattenepithel. Das Protoplasma leuchtend orange.

Welchen Namen man dafür angeben soll, ist nicht entscheidbar. Der Grösse nach könnte man sie als « Makrocyten » bezeichnen.

3) Blutkörper mit verschieden stark gefärbtem Stroma, deren Kerne das Chromatin nicht als Maschenwerk, sondern als kleine Klumpen zeigen. Bei einigen ist auch der Kern kleiner als ein normaler, und in toto dunkelblau gefärbt. Diese letzten Formen können wohl als Degenerationsprodukte angesehen werden.

II. LEUCOCYTEN.

A) *Mit Granulationen.*

1) *Neutrophile* polymorphkernig mit feinviolettgekörntem Protoplasma.

2) *Oxyphile* (eosinophile) grobkörnig, rot.

3) *Basophile* werden nicht typisch differenziert.

B) *Ohne Granulationen.*

1) Kleine, mononucleäre.

2) Grosse, polymorphkernige.

III. BLUTPLÄTTCHEN.

sind nicht speziell beobachtet worden.

Zuerst wurden von den Versuchshühnern mehrmals normale Blutpräparate angefertigt. Ausserdem wurde noch zum Vergleich das Blut einiger anderer Hühner untersucht. Es fand sich nun folgendes. Das normale Blut zeigt schön orange gefärbte Erythrocyten mit hellblauen Kernen, deren Struktur man gut erkennen kann. Man sieht deutlich ein dunkles Netzwerk, die Chromatinsubstanz. Der Gehalt an Leucocyten ist wechselnd. Nach den vorn angegebenen Zählungen ist das Durchschnittverhältnis von rot zu weiss etwa 150—200 : 1. In sehr geringer Anzahl sind grob rotgekörnte Leucocyten darunter, jedoch sind solche von typisch blassblauer Farbe nirgends zu sehen. Die Beobachtungen ergaben schon nach den ersten Injektionstagen ein auffallend häufiges Vorkommen von

Granulationszellen, während die Lymphocyten eine scheinbare Abnahme erfahren haben. Diese erklärt sich aus dem gruppenweisen Zusammentreten, welches an einzelnen Stellen grössere Klumpen, an anderen völliges Fehlen zeigt. Nach 7 Tagen waren in dem einen Falle sowohl die roten wie auch die hellblauen Zellen stark vermehrt. Das grösste Contingent stellen die Granulationszellen aus grober roter Körnung, also die oxyphilen. Ausserdem zeigen auch die Granulationszellen eine gewisse Tendenz, sich in Gruppen zusammenzuschliessen; dies thun besonders die blassblauen.

Irgend welche Veränderung der roten Blutkörper im Vergleich zu den Anfangs angefertigten Normalpräparaten ist in den ersten Tagen nicht zu finden. Allmählich findet man ab und zu in den Kernen der roten Blutkörper kleine dunkle Punkte, die man als zusammengetretene Chromatinsubstanz ansprechen kann, besonders, da man ein dunkles Netzwerk in den Kernen nicht vorfindet. An anderen Stellen findet man statt des grossen normalen Kernes einen kleinen aber intensiv schwarzen Klumpen; auffallend ist, dass diese Erscheinung besonders in solchen Blutkörpern auftritt, die wenig Farbe angenommen haben. Eine ähnliche Form von Blutkörpern beschreibt Mohr (1) bei der Vergiftung mit Benzolkörpern. Er giebt an, dass diese Erscheinung der Ehrlich'schen hämoglobinämischen Degeneration entspreche. Ehrlich erkläre den dunklen Kern für Methämoglobin. Im vorliegenden Falle dürfte dies entschieden nicht der Fall sein. Im Laufe der Vergiftung nimmt der Gehalt an Leucocyten beträchtlich zu, und zwar sind die grobgranulierten roten noch in der Ueberzahl. Während einer am 15. Tage angefangenen 11 tägigen Injektionspause veränderte sich das Blut nicht merklich, doch machte es den Eindruck, als ob die oxyphilen Zellen noch mehr die Ueberhand gewönnen. Von einer Abnahme der Leucocyten kann man nicht sprechen. In der darauf folgenden Injektionszeit trat keine wesentliche Aenderung ein. Die Granulationszellen aller Arten nahmen an Zahl noch zu und traten häufiger in Gruppen zusammen und zwar die einzelnen Gattungen nicht mehr getrennt. Es trat ausserdem eine eigentümliche Erscheinung auf, die zu der Ansicht führte, dass die Granulationszellen selbst eine Aenderung durchmachten. Diese wurde an den oxyphilen Zellen beobachtet; die anderen Arten konnten durch die Triacidfärbung nicht differenziert werden. Im normalem Präparat sind die Granulationszellen runde, seltener ovale Gebilde, die

---

(1) Mohr: *Ueber Blutveränderungen bei Vergiftungen mit Benzolkörpern.* Deutsch. Medic. Wochenschr. XXVIII Jahrg., Nr. 5.

meistens mehrere Kerne haben. Die Körnung füllt den Restraum der Zelle aus, und besteht nach Engel aus einer Eiweissubstanz.

Man findet fast stets einzelne Randstellen, die völlig frei von Granulationen sind; dies dürfte darin seinen Grund haben, dass dortdie resp. der Kerne unmittelbar der Wand anliegen. Die Granulationen selbst waren ziemlich grob und von gleichmässig runder Gestalt. Die Grundsubstanz, in welcher sie eingebettet lagen, zeigte einen leicht rötlichblauen Farbton.

Im Verlaufe der Vergiftung veränderte sich die einzelne Körnung sehr auffällig. Dieselbe verlor ihre runde Gestalt, wurde länglich oval, so dass man öfter dattelkernartige Formen sah. Diese Körner lagen dann häufig in parallelen Reihen angeordnet, ähnlich wie Cylinderepithelkerne. Ein anderer Teil spitzte sich an beiden Enden spindelförmig zu und zeigte dann in einzelnen Fällen im Centrnm eine nicht gefärbte, kreisförmige Stelle, die den Eindruck einer Vakuole machte, so dass die einzelne Körnung etwa wie eine spindelförmige Spore aussah. — Bei dieser Gelegenheit sei noch bemerkt, dass es niemals möglich war, eine bestimmte Reihenfolge der Erscheinung festzustellen; es soll nur gesagt sein, dass im Laufe der Vergiftung derartige Veränderungen aufgefunden wurden, die in den normalen Präparaten nicht vorhanden waren.

Auch die Gestalt der Zellen änderte sich mehrfach. Zuvor ist noch zu berichten, dass BIRCH-HIRSCHFELD angiebt, die Granulationszellen könnten bei starkem Druck zum Platzen gebracht werden, so dass ihr Inhalt dann frei im Blute zu finden wäre.

Aus diesem Grunde wurde mit der grössten Vorsicht verfahren und jeder Druck bei der Anfertigung der Präparate vermieden, um ein Entstehen von Kunstprodukten so weit als möglich einzuschränken. — Während im normalen Blute vom Huhn die Granulationszellen eine runde Gestalt mit glattem Rande besitzen, bekamen sie jetzt in mehreren Fällen ein etwas höckeriges Aussehen, welches deutlich durch die Granula bewirkt wurde. Es fanden sich auch Zellen, deren äussere Wand, um mich so auszudrücken, von den Granulationen durchbohrt schien, so dass eine Art Stechapfelform entstand. Dies war besonders häufig bei den Zellen mit spindelförmigen Granulationen der Fall. Da nun die Granulationen selbst eine ziemliche Vergrösserung erfahren hatten, so liegt der Gedanke nahe, dass die entstandene Raumbeengung die wandständigen spitzen Körner durch die äussere Zellemembran durchgedrückt hat. An anderen Stellen allerdings sah man wieder Zellen, deren äussere Wand partiell von Granulationen inkrustiert war, während das Innere der Zelle frei zu sein

schien. Andere Exemplare machten auch den Eindruck, als ob sie geplatzt wären, resp. als ob die Körnung herausgetreten wäre. Man sah dann Granula sowohl in, wie auch ausser der Zelle und zwar in kontinuierlichem Zusammenhang. An einigen Stellen fanden sich auch Granulationen frei im Blute vor, ohne dass die Ursprungszelle aufzufinden war. Bei der Kleinheit der Objekte ist es begreiflich, dass nur wenige solche Stellen bemerkt wurden. Auffallend war noch, dass die freien Granula ausschliesslich spindelförmige Gestalt mit Vakuolen hatten.

In anderen Zellen war die Körnung von einer mehr bläulichroten Farbe und dann meist von verschiedener Grösse, so dass man in einzelnen Stellen selbst bei stärkerer Vergrösserung nur feine Punkte sah, in deren Mitte dann ein oder mehrere direkte Farbkugeln lagen.

Von den blassblau gefärbten Leucocyten zeigten einige eine allerdings undeutliche Körnung, doch konnte selbst bei genauester Untersuchung keine bestimmte Entscheidung gefällt werden.

In jedem Vergiftungsfalle fiel die Neigung der Leucocyten auf, sich in Gruppen zusammen zu ballen.

Diese Eigenschaft zeigen zuerst die Lymphocyten, dann die blassblauen und zuletzt die oxyphilen Zellen; Anfangs waren sie nach den einzelnen Arten getrennt, später mit einander vermischt. An mehreren geigneten Präparaten wurde nun eine Abschätzung der prozentualen Zusammensetzung der Leucocytenmenge vorgenommen, und zwar durch verschiedene Färbungsmethoden. Die Färbung wurde nach der Vorschrift von Stöhr vorgenommen. Die *eosinophilen* α-Granulationen wurden auf 24 Stunden in eine 1 % Eosinlösung gelegt und dann mit Hämatoxylin nachgefärbt. Aus der Anwesenheit dieser Zellart einen Schluss zu ziehen, ist nicht möglich; jedoch ist zu bemerken, dass eine auffallende Vermehrung auf das Knochenmark zurückzuführen ist.

Die *basophilen* Granulationen wurden nach 2 Methoden gefärbt, um die beiden Unterarten unterscheiden zu können. Die γ-Granulationen oder Mastzellen wurden auf 24 Stunden in Alaunkarmin-Dahlia, die δ-Granulationen 10 Minuten in einer 10 % Methylenblaulösung gefärbt. Auch diese Arten von Zellen lassen sich diagnostisch in so weit verwenden, als die δ-Granulationen beim Menschen nur in pathologischem Blute bisher gefunden worden sind. Die neutrophile ε-Granulation wurde in der schon bei den vorher erwähnten Präparaten mit Triacid dargestellt, doch war sie nicht mit Sicherheit festzustellen.

Alle anderen Arten von Zellen waren vertreten. Nach vorgenommenen Zählungen, so weit diese eben im Anstrichpräparat möglich waren, setzten

sich die Leucocyten in folgender Weise zusammen. Es fanden sich etwa

45 % oxyphile,
30 % basophile,
25 % Lymphocyten.

Die Trennung der basophilen Zellen war nicht exakt möglich.

Auch die Erythrocyten zeigten Veränderungen, die teilweise schon am Anfange dieses Abschnittes angegeben worden sind. Der Vollständigkeit wegen sollen sie nochmals citiert werden.

Ab und zu sieht man eine Zelle, deren Rand abgenagt aussieht und deren Conturen nicht scharf sind, aber dies sind nur Ausnahmen.

Auffällig ist der Umstand, dass mit steigender Vergiftung die Funktionsfähigkeit sich zweifellos vermindert. Um ein, dem Normalpräparat in Farbe analoges Präparat zu erzielen, musste länger gefärbt werden, so dass einige Male bis zu 1/2 Std. gebraucht wurde. Selbst dann war die Färbung nicht gleichmässig sondern zeigte conzentrisch um den Kern liegende Ringe von hellerer Farbe, aber ohne scharfe Grenzen. Auch die Kerne verhielten sich sehr variabel. Die Chromatinsubstanz ballte sich zusammen zu kleinen dunklen Punkten, die in dem auffallend hellblauen Kerne lagen. Ausserdem tratt noch eine Anzahl von Formen auf, die zweifellos pathologisch waren. Die Erythrocyten waren länger und schmaler, oder waren auch auf einer Seite etwas ausgezogen, als ob sie amoeboide Bewegungen gehabt hätten. Der Kern lag dann völlig excentrisch. Diese Exemplare fanden sich auch an Stellen, wo sie völlig isoliert lagen, so dass der Einwurf, es könnte sich um ein Kunstprodukt durch Seitendruck handeln, zusammenfällt. Man könnte diese Zellen als Poikilocyten bezeichnen. Merkwürdig war auch eine andere Form, deren Kern klein, strukturlos und intensiv dunkelgefärbt war, während die Zelle selbst sich weniger gefärbt hatte. Ausserdem kamen noch sehr grosse Erythrocyten vor, die 2—3 mal so gross als die normalen waren. Diese hatten einen grossen, runden, dunkelblauen Kern. Die Gestalt der Zelle war meist polygonal und ähnelte Pflasterepithelien. Man könnte sie als Makrocyten bezeichnen.

Eine direkte Degeneration von roten Blutkörperchen war jedenfalls an keiner Stelle vorhanden. Ebenso fand sich niemals schwarzes Pigment vor.

Die vorliegende Blutveränderung kann man als eine Art *Anaemie mit Leucocytose* bezeichnen. Welcher Art diese Leucocytose ist, kann nicht genau gesagt werden, da Angaben über die Pathologie des Hühnerblutes sehr spärlich sind. Da nun aber eine Vergrösserung der Lymphdrüsen nirgends gefunden wurde, die Milz nur in einem Falle als Milztumor

angesprochen werden konnte, so blieb *als wahrscheinlicher Ursprungsort das Knochenmark übrig*. Um über diesen Punkt eine gewisse Sicherheit zu erlangen, wurde analog den Blutpräparaten Ausstrichpräparate von Knochenmark, welches aus dem zertrümmerten Femur entnommen war, gemacht, in Alkohol-Aether und mit Triacid gefärbt. Das Resultat war ein geradezu frappierendes Uebereinstimmen mit den typischen Blutpräparaten. Es ist also wohl anzunehmen, dass die Leucocytose mit dem Knochenmark in einem ursächlichen Zusammenhang steht. An diesen Punkt möchte ich noch folgendes anschliessen.

Nach ENGEL enthält die eosinophile Körnung kein Hämoglobin.

HEINZ sagt nun, dass bei Blutzerstörungen ein Teil der Zerstörungsprodukte im Knochenmark deponiert wird. Es ist dies der lösliche Teil, das Hämoglobin. Seiner Beschreibung nach enthält das Knochenmark des Huhnes hämatoblastisches und lymphoides Gewebe. Dieses letztere nun besteht hauptsächlich aus eosinophilen Zellen. Diese nehmen das Hämoglobin auf und zwar nicht als Pigment, sondern als Lösung. Die Zellen erhalten dann eine Grundfarbe, welche derjenigen der roten Blutkörper ähnelt, während die Granulationen dunkel gefärbt erscheinen. Er sagt noch, dass diese Aufspeicherung deshalb geschähe, damit bei der grossen Regeneration die anfangs hämoglobinlosen Erythroblasten das nötige Hämoglobin in nächster Umgebung vorfänden.

Resultate der Blutkörperchenuntersuchungen.

Die roten Blutkörperchen
1) nehmen an Zahl ab,
2) zeigen eine Abnahme des Hämoglobingehaltes,
3) zeigen Veränderungen der Form.

Die Leucocyten nehmen an Zahl zu.

An letzter Stelle soll noch die Pigmentfrage berührt werden. Ein Auftreten von Pigment ist von mir so gut wie nicht beobachtet worden. Nur in 2 Fällen fand es sich, wie schon angegeben, wurde und zwar einmal in der Milz un dann in einem Lebercylinder. Die Frage, ob überhaupt und welches Pigment gebildet werden kann, ist also noch offen. Nach den von mir angestellten Versuchen ist eine Pigmentbildung nicht vorhanden.

IV. — Schluss.

In Bezug auf die klinischen Symptome der CS_2-Vergiftung ist etwas Neues nicht gefunden worden. Es lag ja auch von vornherein fern, dieses Kapitel breit zu behandeln, da geeignete neue Krankenberichte nicht zu

Gebote standen. Leider war es mir nicht möglich, die Krankengeschichte von 2 neuen Fällen von Erkrankung durch Einatmung zu erlangen, die während des Abschlusses dieser Arbeit in Leipzig vorgekommen sein sollen, ebenso von einem Falle in der Nähe van Riesa. Es wäre dies eine wertvolle Ergänzung der Arbeit gewesen.

Ueber zwei Fälle tödtlicher Vergiftung durch Genuss von Schwefelkohlenstoff berichtet Med.-Rath Dr VON BRUNN in Cöthen in der Zeitschr. für Med.-Beambte.

Ein junger Landwirth hatte behufs Vernichtung von Hamstern dem bei ihm beschäftigten Arbeiter eine mit Schwefelkohlenstoff gefüllte Bierflasche in dessen Frühstückstasche gesteckt. Bevor er den Arbeiter von dem Inhalte der Flasche zu benachrichtigen vermochte, war er abgerufen worden. Beim Frühstück findet der Arbeiter die Flasche, glaubt eine besondere Aufmerksamkeit resp. Liebesgabe seiner Frau darin zu erblicken und nimmt einen tüchtigen Schluck von den vermeintlichen Weissbiere. Ein herbeigerufener Arzt findet ihn bei klarem Bewusstsein, über heftige, brennende Schmerzen in der Magengegend und Uebelkeit klagend; auf seine Anordnung wird zunächst Milch verabreicht, um erbrechen zu bewirken, doch mit geringem Erfolge. Nach seiner Ueberführung ins Krankenhaus stirbt er daselbst noch in derselben Nacht.

Im anderen Falle hatte ein alter Mann gegen 7 Uhr Abends aus einer mit « Gift » signirten, neben der Pferdestallthür von den aus dem Felde zurückkehrenden Arbeitern deponirten, grossen Steingutflasche, in der er Schnaps oder Bier vermuthete, einen Schluck genommen, denselben aber, des schlechten Geschmackes wegen, angeblich sofort wieder ausgespieen mit den Worten : « Hintergeschluckt habe ich noch nichts ». Um den üblen Geschmack zu vertreiben, genoss er dann in der Schänke einige Schnäpse und später zu Hause auch Abendbrot. Kurz nach dem Essen stellte sich Erbrechen ein, welchem eine Ohnmacht folgte, aus der Patient nicht wieder erwachte; gegen 11 Uhr trat in tiefem Coma der Tod ein.

Die Tierexperimente, die in meinen Versuchen das einzige Studienmaterial waren, lassen deutlich die beiden Stadien der Excitation und der Lähmungen erkennen. Post mortem findet man allgemein die Erscheinungen des Erstickungstodes. Von den einzelnen Organen ist besonders die Leber ergriffen, die eine Schädigung des Parenchyms in Form einer vakuolären Degeneration zeigt.

Die Kerne der Leberzellen sind teilweise normal, teilweise mehr oder weniger stark alteriert. Einige sind bedeutend grösser, aber von derselben Struktur, wie die normalen, andre sind kleiner und intensiv dunkel

gefärbt. Da diese Dunkelfärbung wohl auf einem Zusammentreten der Chromatinsubstanz beruht, so kann man sie auf dieselbe Stufe stellen mit dem Zusammentreten des Chromatin in den Kernen der Erythrocyten. Beides werden wohl Degenerationsvorgänge sein.

Die Zerstörung in der Leber kann dann weiter gehen und die Gallengänge ergreifen. Wir finden dann darin Cylinder, die aus Kernen und Kernfragmenten von Leberzellen, Leucocyten und Gallengangsepithelien bestehen. Ausserdem ist wahrscheinlich noch Fibrin, Schleim und Blutreste vielfach darin enthalten.

Dass die Schädigung sehr schwer ist, beweist Folgendes :

In dem einen Präparat ist in eine grössere Vene ein Complex von Leberzellen geraten; es muss also ein Gefäss arrodiert sein. Die Leberzellen zeigten dabei noch relativ gut erhaltene Kerne. In den anderen Organen wurde übrigens von einer Leberembolie nichts gefunden. Nimmt man nun die Alteration des Leberparenchyms mit der Wucherung des interacinösen Gewebes zusammen, so kann man den Schluss ziehen, dass bei lang dauernden Vergiftungen eine Lebercirrhose die Folge sein kann.

In den *Nieren* tritt eine ziemlich leichte Nephritis auf. Wir finden an einzelnen Stellen und zwar besonders in den Sammelröhren hyaline Cylinder, die ab und zu Kerne enthalten. Da die Glomeruli und die Tubuli recti und contorti meist frei waren, so ist der Sitz der Entzündung ein ziemlich tiefer.

Im Gebiete des Magendarmkanals kann eine Entzündung auftreten. Besonders häufig wurde sie bei Kaltblütern gefunden. Es besteht dann meist ein ziemlich starkes Oedem der Submukosa.

Eigentümlich berührt es, dass die Milz so wenig Veränderungen zeigt. Wir fanden in einem Falle eine geringe Vergrösserung, in einem anderen eine Bildung von Pigment, das aber auch normal sein konnte. Andere Processe konnten nicht entdeckt werden.

Die Lunge zeigt ab und zu das Bild einer Pneumonie, deren Ursprung allerdings zweifelhaft ist. Wenn sie nämlich die direkte Folge der Vergiftung wäre, müsste sie stets gefunden werden, denn der Schwefelkohlenstoff passiert ja zum Teil die Lunge durch Ausscheidung in der Exspirationsluft. Dies beweist der mehrfach beobachtete Geruch der Exspirationsluft nach CS_2. Die Annahme einer sekundären Schluckpneumonie auf der Basis der Lähmungen gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit.

Das Centralnervensystem erleidet eine Schädigung nicht genau bekannter Art, die eine Reihe von Lähmungen zur Folge hat. Diese betreffen

anfangs nur die Extremitäten, später die Atmung und zuletzt das Herz.

Bei einer direkten Einwirkung auf Nerven, wie sie durch die intramuskuläre Injektion eintritt, wird sowohl Muskelsubstanz, wie Nervenfaser geschädigt. Es erfolgt dann ein akuter Reiz mit rasch folgender Lähmung und zwar durch Zerstörung des Gewebes.

Nach Angabe von KÖSTER gehen die Nervenfasern durch fettige Degeneration zu Grunde. Diese sehr schwierigen Untersuchungen zu wiederholen, würde zu weit geführt haben; ausserdem hat KÖSTER seine Behauptungen einwandfrei bewiesen sowie durch eine Reihe von ausgezeichneten Abbildungen klargestellt.

Die Hauptveränderungen zeigt das Blut. Die Einwirkung ist eine direkte durch Aufnahme des injicierten CS_2 in die Lymphbahnen und dadurch in das Venensystem. In der Lunge wird dann ein Teil wieder ausgeschieden und hat so Gelegenheit im Rachenraum sich mit Speichel zu mengen und so den Magendarmkanal zu schädigen. Der Rest gelangt aus der Lunge dann in den grossen Kreislauf und schädigt dann auch die einzelnen Organe.

Man kann sich das Bild einer Vergiftung, von rein pathologisch anatomischen Standpunkte aus aufgefasst, etwa folgendermassen gestalten. Der Schwefelkohlenstoff gelangt stets in die Blutbahn. Bei dieser Gelegenheit werden nun die Erythrocyten angegriffen und zwar 1) gehen eine grosse Anzahl zu Grunde, 2) nimmt der Hämoglobingehalt der einzelnen, restierenden Blutkörper ab. Es geschieht dies ganz analog den Versuchen im Reagensglase. Die zugrundegegangenen Blutkörper hinterlassen als Restbestandteile die Schatten und das Hämoglobin. Dieses ist zugleich mit der von den erhalten gebliebenen Blutkörpern abgegebenen Hämoglobinmenge im Serum gelöst. Die Schatten verschwinden, ohne dass wir sagen können wie und wohin. Ebensowenig kennen wir den Ort, wo die Schatten entstehen, denn man findet sie nicht im circulierenden Blute. Den einzigen Anhaltspunkt bieten die Schollen in dem einen Lebercylinder, die zweifellos aus zusammengesinterten Blutkörpern bestehen. Diese haben aber noch einen grossen Teil ihres Hämoglobins. In den für diese Arbeit angefertigten Präparaten sind jedenfalls niemals typische Reste von roten Blutkörpern aufgefunden worden. Man kann sich den Vorgang dadurch verständlich machen, dass man annimmt, der Schwefelkohlenstoff wird sofort nach seiner Aufnahme in den Kreislauf von einzelnen Organen fixiert, (vgl. die Froschlebern). Dort schädigter nun wieder das durchpassierende Blut. Die dabei vernichteten Blutkörper werden gleich an Ort und Stelle festgehalten. Das gelöste Hämoglobin wird von

den Leucocyten, und zwar nach Angabe von HEINZ speziell von den eosinophilen aufgenommen und im Knochenmark deponiert. Dort dient es als eine Art Fond bei der Neubildung von Erythrocyten. Es ist also ganz plausibel, dass entsprechend der Stärke der Vergiftung eine Vermehrung der circulierenden Leucocyten auftritt, die erst dann geringer wird, wenn die Zusammensetzung des Blutes sich der Norm nähert.

Der nach der Vergiftung restierende Blutrest kann die Organe nicht in genügender Weise ernähren. Ausserdem haben die Blutkörper wahrscheinlich Veränderungen erlitten, die den Gasaustausch erschweren. Dies ist in erster Linie die Verminderung des relativen Hämoglobingehaltes, und eventuell auch eine Veränderung des zurückbleibenden Hämoglobins.

Die Organveränderungen können sowohl als primär als auch als sekundär entstanden aufgefasst werden.

Nehmen wir nun an, dass bei Gelegenheit der Blutschädigung sich ein Pigment bildet, so würden wir es in erster Linie im Blute selbst zu suchen haben. Dort ist niemals eine Spur gefunden worden. In zweiter Linie kämen dann die Organe in Betracht, die dazu bestimmt sind, die Blutzusammensetzung zu regulieren. Es sind dies hauptsächlich die Leber, die Nieren, die Milz, die Lymphdrüsen und das Knochenmark. Sämtliche Organe waren stets frei von Pigment, mit Ausnahme einer Milz, die aber keinerlei Rückschluss auf die Bildungsstätte des Pigments gestattet.

Zuletzt ist noch anzugeben, dass die Methämoglobinfrage in folgender Weise beantwortet ist.

Die Behauptung, dass CS_2 ein Methämoglobinbildner sei, ist eine irrtümliche. CS_2 besitzt im Gegenteil die Fähigkeit Methämoglobin in Oxyhämoglobin umzuwandeln. Es entsteht dabei ein Niederschlag, der aus einer noch nicht näher untersuchten Hämoglobinverbindung besteht, die sich in Schwefelammon löst und dann die Oxystreifen zeigt. Die umgewandelte Oxyhämoglobinlösung kann dann z. B. durch rotes Blutlaugensalz wieder in Methämoglobin verwandelt werden. Durch eine häufigere Wiederholung dieses Prozesses ist also die Möglichkeit gegeben, den jedesmal abfiltrierten Niederschlag in Summa zu erlangen, und die entstandenen Endprodukte des Prozesses näher zu untersuchen.

TAFELERKLÄRUNG.

Fig. 1. — BRAUER'*scher Cylinder aus der Leber von Versuch XLIII* (p. 181).

Der Cylinder besteht aus einer strukturlosen Grundsubstanz, in der sich verschiedene Arten von Kernen und mehrere wachsartige Pigment-

schollen befinden. Die Kernen gehören teils Gallengangsepithelien an, teils sind es Leberzellkerne und Rundzellen. Von einigen kann man den Ursprung nicht feststellen.

Das Leberparenchym ist etwas hyperämisch, doch ist dies in der Zeichung nicht ausgedrückt.

Fig. 2. — *Blut von Frosch X, Versuch XXXVIII.*

Das Serum ist leicht gelblich gefärbt.

Man sieht Leucocyten der verschiedensten Art, die sich besonders zahlreich an einer kleinen Luftblase vorfinden, ist in das Praeparat gekommen. An den nahen Blutkörperchen ist eine Veränderung nicht nachweisbar.

Fig. 3. — *Versuch XXVI. 4.*

Frischer Hühnerblut + CS_2 nach 36 Stunden mit Triacid gefärbt.

Man sieht deutlich, dass das Hämoglobin aus den Erythrocyten ausgezogen ist. Das Stroma derselben hat sich hellblau gefärbt.

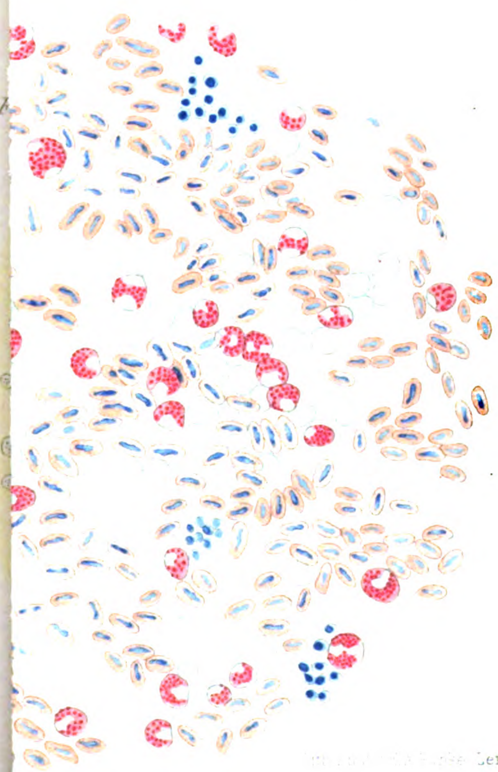
Fig. 4. — *Huhn V* (p. 188). *Tag 18.*

Blut aus Kamm. 2 Std. Alkohol-Aether. Triacid.

Man sieht enorme Menge von Leucocyten. Am meisten fallen die oxyphilen Granulationen, die etwas über 1/3 der Gesammtzahl ausmachen, auf. Ausserdem sieht man noch 3 Gruppen von Lymphocyten. Der Rest lässt sich bei dieser Färbungsmethode nicht unterscheiden. Wie andere Färbungsmethoden ergaben, setzt er sich hauptsächlich aus basophilen Granulationen zusammen, unter denen die δ-Granulationen überwiegen. Wie weit die neutrophilen Granulationen mit ihrer feine Körnung beteiligt sind, war durch die angewandte Färbung nicht zu erkennen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. KOBERT, für die freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.





Leipzig

TRAVAIL DES INSTITUTS DE MÉDECINE LÉGALE ET DE THÉRAPEUTIQUE
DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE.

Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure

PAR

LE Dr EUGÈNE STOCKIS,
Assistant à l'Université de Liège.

Introduction.

La pathogénie des phénomènes généraux que déterminent dans l'organisme des brûlures étendues de la peau, et qui aboutissent presque fatalement à la mort, est encore actuellement une question des plus obscures. L'intérêt qui s'attache à cette étude a donné le jour à une somme considérable de travaux, à des théories sans nombre, mais malgré l'accumulation des faits cliniques et des données de l'expérience, on ne connait que très peu de points établis d'une façon indiscutable.

Nous ne donnerons ici qu'un court exposé des hypothèses les plus intéressantes qui tendent à interpréter les causes de la mort chez les brûlés, et sur lesquelles nous avons à revenir dans le cours de nos recherches.

SONNENBURG(1) attribua d'abord la gravité des suites de brûlure au surchauffage du sang et crut pouvoir tirer cette conclusion thérapeutique que le refroidissement permettrait, en s'opposant à celui-ci, d'enrayer les accidents immédiats.

Or, si l'échauffement du sang est admissible chez des animaux à téguments minces, comme le lapin, ainsi que le disent BOYER et GUINARD(2), chez la plupart des autres, et chez l'homme, les recherches de LESSER(3) et

(1) SONNENBURG : Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1878, Bd. IX, S. 149; Deutsche Chirurgie, 1879, lief 14, S. 26.

(2) BOYER et GUINARD : *Etudes et recherches expérimentales sur les brûlures*. Paris, 1893.

(3) LESSER : Virchow's Archiv, 1880, Bd. 80, S. 248.

de BUNZEL(1) en ont montré l'impossibilité; quant à l'influence du refroidissement chez un brûlé, les auteurs sont unanimes à admettre qu'il ne peut qu'aggraver le choc et hâter le dénouement.

Le choc nerveux fut incriminé de tout temps pour expliquer la mort rapide dans les brûlures; DUPUYTREN, dans ses leçons de clinique chirurgicale, appelait celle-ci une mort par excès de douleur. DUCURON, dans sa thèse, en 1830, parle de transmission de l'irritation douloureuse de la peau à tous les organes importants. WILKS(2), rapportant un cas de mort rapide par brûlure, l'attribue au choc subi par le système nerveux. HOLMES(3) cite « 68 observations de brûlures mortelles parmi lesquelles 9 fois la terminaison fatale relevait du choc nerveux ». ERICHSEN(4) émet la même opinion sur la cause de la mort des brûlés qu'il a observés. C'est encore SONNENBURG qui étaya cette théorie sur des données expérimentales : dans ce but il pratiqua des brûlures par l'eau bouillante sur les pattes postérieures de 2 séries de grenouilles; les unes intactes, les autres ayant subi la section soit de la moëlle dorsale soit des nerfs sciatiques et cruraux. A la suite de la brûlure, il constata chez les premières un affaissement de la tonicité vasculaire, le cœur se contractant énergiquement, mais sans effet utile; chez les grenouilles à conductions nerveuses sectionnées, la brûlure n'eut aucun retentissement sur la pression sanguine ni sur le cœur. Si, chez les grenouilles intactes, on pratique une ligature à la racine des membres postérieurs sans y comprendre les troncs nerveux, la tonicité vasculaire tombe néanmoins sous l'action de l'eau bouillante.

SONNENBURG observa constamment chez les animaux à sang chaud une élévation de la pression sanguine suivie bientôt d'une chute très profonde; chez les animaux à moëlle coupée, le niveau de la pression reste, au contraire, invariable; de plus les animaux ainsi opérés résistent à l'action même de plusieurs brûlures consécutives.

SONNENBURG explique ces faits de la façon suivante : la brûlure provoque une vaso-dilatation des vaisseaux périphériques, accompagnée bientôt d'une vaso-constriction dans le reste de l'arbre circulatoire, d'où élévation de la pression sanguine. Cette vaso-constriction résulte d'une excitation réflexe de la moëlle épinière, elle est suivie d'une vaso-dilatation généralisée de nature paralytique.

---

(1) BUNZEL : Arch. f. experim. Pathol., 1896, Bd. 37. S. 458.

(2) WILKS : Guy's Hospital Record, 3e série, t. VI.

(3) HOLMES : *A system of surgery*. Londres, 1883, I, p. 391.

(4) ERICHSEN : London med. Gazet, 1844, vol. 31.

Pour FALK (1), au contraire, le mécanisme de la baisse de pression n'est pas absolument le même; il admet que la vaso-dilatation qui suit la brûlure est directe et ne résulte pas de l'intervention des nerfs vaso-moteurs. Sous l'influence de l'échauffement de la peau, les vaisseaux périphériques se dilatent, provoquant ainsi l'affaiblissement mécanique du jeu du cœur et l'abaissement de température observé après les brûlures étendues.

Ces deux théories furent vivement combattues.

LESSER dénie toute signification aux expériences de section de la moëlle, de SONNENBURG. Il a vu, et le fait est confirmé par SILBERMANN (2), des chiens survivre parfaitement à des échaudements, bien qu'ils eussent la moëlle épinière intacte, tandis que quantité de lapins opérés moururent après l'action du bain chaud. Quant au fait que la pression ne s'élève pas chez les animaux dont la moëlle est sectionnée, LESSER y voit un fait physiologique banal : l'obstacle à la transmission d'un reflexe sensible.

L'hypothèse de FALK soutenue également par FISCHER (3), est également contredite par l'expérience; GOLTZ et TAPPEINER montrèrent que des soustractions sanguines importantes ne modifient ni la pression artérielle, ni la rapidité du courant sanguin dans les grosses branches de l'aorte. WORM-MÜLLER et LESSER démontrèrent expérimentalement la propriété du système circulatoire de s'adapter à des volumes très variables de contenu liquide. Enfin SONNENBURG fait remarquer que le refroidissement de l'organisme n'est pas une conséquence constante de la brûlure.

L'influence du choc fut encore admise par HÉBRA (4), KAPOSI (5), SEYDEL (6), THIELE (7), TSCHMARKE (8), FOLLIN (9) et MORTON (10), qui cependant ne l'appuyent d'aucun fait expérimental.

Que la brûlure de la peau soit capable de déterminer des troubles réflexes des principales fonctions vitales, c'est là un fait qui ne peut être mis en doute. Reprenant, en 1893, les travaux de BROWN-SÉQUARD (11),

(1) FALK : Virch. Archiv, 1871, Bd. 53, p. 27, et Arch. f. Anat. u. Phys., 1870, p. 374.
(2) SILBERMANN : Virch. Archiv. Bd. 119, p. 448.
(3) FISCHER : Lehrb. d. allg, Chirurg. Stuttgart 1887.
(4) HÉBRA : Allg. chirurg. Pathol. 1883,
(5) KAPOSI : Hautkrankheiten. 1893.
(6) SEYDEL : Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. 1891, p. 253.
(7) THIELE : Veröffentl. aus d. geb. des Militär-Sanitätswesen, 1893, Hft. 6.
(8) TSCHMARKE : Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1897, S. 347.
(9) FOLLIN : Pathol. externe. I, p. 521.
(10) MORTON : Encyclopédie internat. de chir. 1883.
(11) BROWN-SÉQUARD : Soc. de Biologie de Paris. 1880, p. 235, 1881, p. 18, 1882, p. 28 et 91.

ROGER(1) montra que les phénomènes caractéristiques du choc nerveux peuvent être produits expérimentalement, par des excitations cutanées diverses, du moment qu'elles atteignent une certaine intensité; c'est ainsi qu'à ce point de vue, on peut comparer l'action des applications d'eau bouillante, d'eau froide et de chloroforme sur la peau.

Un grand nombre d'auteurs ont recherché les modifications qui se passent dans le sang des brûlés. Les uns — BARADUC, BÉRARD, TAPPEINER(2), HOCK(3), etc. ont signalé l'épaississement du sang par suite de la transsudation du plasma dans le territoire atteint; MAX SCHULTZE(4), le premier mit en évidence les altérations anatomiques des globules rouges — confirmées par PONFICK(5), SILBERMANN, PAWLOWSKY(6) SCHOLTZ(7), etc. LESSER insista sur les altérations fonctionnelles de ceux-ci, se basant sur ses expériences de transfusion de sang de chien brûlé à un chien normal et sur l'hémoglobinurie, symptôme fréquent des suites de brûlures. Pour LESSER la mort serait une véritable asphyxie, le nombre d'érythrocytes intacts étant tombé en dessous du chiffre nécessaire au transport de l'oxygène dans l'économie.

Pour d'aucuns il faudrait incriminer les embolies et les thromboses capillaires qu'ils décrivent et qui seraient provoquées, soit par les altérations globulaires (SILBERMANN) soit par l'accumulation d'hématoblastes (WELTI(8), SALVIOLI(9)), soit par la production exagérée de ferment fibrineux (FOA(10)). WERNICH admet le développement de bulles gazeuses dans le sang des brûlés, mais ce fait n'a pas été confirmé, pas plus que les embolies pulmonaires graisseuses décrites par CARRARA.

La suppression des fonctions cutanées, à la suite de brûlures étendues, même légères, joue un grand rôle dans nombre de théories. Quelques auteurs ont décrit des congestions viscérales (FOLLIN, CURLING, etc.) produites par l'abolition du fonctionnement de la peau, d'autres (KÜSS et DUVAL) mettent en cause la suppression du réflexe respiratoire — d'où

(1) ROGER : Arch. de physiol. 1893, p. 17.
(2) TAPPEINER : Centralbl, f. d. med. Wiss. 1881.
(3) HOCK : Wiener med. Wochenschr. 1893, nº 17.
(4) SCHULTZE : Arch. f. mikr. Anat. Bd. I.
(5) PONFICK : Berl. klin. Woch. 1876, nº 17, 1877, nº 47, 1883, nº 26.
(6) PAWLOWSKI : Intern. Congress zu Rom. 1894, (ref. in D. med. W. 1894, p. 64).
(7) SCHOLTZ : Münchn. med. Woch. 1900, p. 15, nº V.
(8) WELTI : In. Dissert. Zürich 1889. Centralbl. f. allg. Pathol. 1890.
(9) SALVIOLI : Archivio med. 1891, nº 12. — Virch. Arch. 1891. Bd. 125, p. 394.
(10) FOA : Revista sperimentale die freniatria et di med. legale. 1881, III.

disparition du « besoin de respirer » — d'autres enfin pensent que dans la peau échaudée il y a rétention de produits toxiques, formés normalement de l'organisme, qui doivent s'éliminer par la surface du corps; quant à la nature de ces produits, l'accord est loin d'être fait; ce sont, pour FISCHER, des acides gras, pour BILLROTH de l'ammoniaque; NUSSBAUM, AWDACOW(1) font intervenir les anthropotoxines de DUBOIS-RAYMOND, ou les substances diadermanes de FOLLIN.

Indépendamment de ces diverses théories, basées sur un défaut d'élimination de substance toxique destinée à être excrétée par la peau, substance formée normalement dans l'organisme, d'autres théories plus récentes — les *théories toxiques* proprement dites — admettent qu'il y a, dans la brûlure, intoxication par un poison anormal nouvellement fabriqué par l'économie sous l'action de la chaleur. Parmi ces théories, les unes sont de simples vues de l'esprit; d'autres, au contraire, se basent sur des faits expérimentaux, bien faits pour entraîner la conviction. Elles s'attachent surtout à expliquer les accidents de la 2me période — stade d'inflammation de DUPUYTREN — pendant laquelle les symptômes : apathie, somnolence, faiblesse du pouls et du cœur, hypothermie, dyspnée, vomissements, diarrhée, albuminurie, etc., ressemblent étonnamment aux signes d'une pyrexie d'origine infectieuse ou à une intoxication (AWDAKOW).

FRÄNKEL(2) fait jouer un rôle capital à l'obstruction des canalicules rénaux par des bouchons d'hémoglobine; il en résulterait un état urémique se traduisant chez un bon nombre de brûlés par une anurie persistante. Ce dernier symptôme n'est cependant pas général; il est clair néanmoins que la fermeture des émonctoires naturels, peau, reins, est de nature à produire certains des accidents graves des suites de brûlure, soit par rétention des déchets normaux de la nutrition cellulaire, soit par défaut d'élimination de produits toxiques anormalement formés dans l'organisme. C'est de ceux-ci spécialement que les théories suivantes vont se préoccuper.

Mentionnons en passant l'hypothèse de SCHJERNING(3), d'après laquelle les altérations des hématies mettent en liberté dans le sérum des sels potassiques dont la toxicité exerce rapidement ses effets. CATIANO(4) pense qu'un brûlé meurt intoxiqué par l'acide cyanhydrique; celui-ci se formerait

---

(1) AWDAKOW : Petersburg. med. Woch. 1876.

(2) FRÄNKEL : Deutsch. med. Woch. 1889, nº 2.

(3) SCHJERNING : Viertelj. f. gerichtl. med. 1884, p. 24.

(4) CATIANO : Virch. Arch. 1882, p. 345, Bd. 87.

à la suite de la décomposition par la chaleur du formiate ammonique existant dans la sueur; ce fait n'a jamais été démontré. REISS(1) aurait trouvé des bases pyridiques dans les urines de brûlés, et leur attribue le rôle essentiel dans la genèse des accidents mortels; or, les conditions nécessaires à la production de ces corps — distillation sèche des albumines — ne peuvent être remplies que dans des cas absolument exceptionnels, et de plus SPIEGLER(2) a recherché vainement les pyridines dans des cas de carbonisation intense des tissus.

Pour LUSTGARTEN(3) les suites de brûlure sont sous la dépendance de produits toxiques formés par l'action de certaines bactéries (proteus vulgaris) aux dépens des escharres cutanées en putéfaction, et qui peuvent être rangés dans la série chimique de la triméthylamine; ces substances auraient une action analogue à celle de la muscarine et leur antidote physiologique serait le sulfate d'atropine; rappelons à ce propos que HUTCHINSON(4) avait déjà en 1864 préconisé le traitement des brûlés par la belladone. Il est facile d'objecter à cette théorie qu'elle ne s'applique qu'aux accidents survenant après un laps de temps suffisant pour la décomposition septique des escharres; du reste, l'atropine essayée par d'autres cliniciens (KAPOSI) n'a pas donné les résultats qu'on serait en droit d'attendre d'un spécifique, d'un antagoniste physiologique du poison des brûlures.

Dans le même ordre d'idées, les travaux de KIJANITZIN(5) tendent à prouver la nature toxique des accidents de la 2me phase des brûlures; cet auteur s'est attaché à la recherche des modifications chimiques survenues dans le sang et les organes et accessoirement dans les urines chez les brûlés. Ses expériences ont porté sur le chien et le lapin échaudés à l'eau ou à la benzine. Les animaux étaient observés pendant une période consécutive allant de 1 à 15 jours; ceux qui présentaient les signes graves habituellement observés — apathie, somnolence, hypothermie, modification du pouls, crampes, hématurie — étaient sacrifiés par l'ouverture des carotides; le sang, recueilli en vases stérilisés, les viscères — cœur, poumons, reins, foie et rate — retirés rapidement de l'animal et réduits en pulpe, et enfin l'urine prise directement dans la vessie, étaient ensuite traités soit par la méthode de STAS-OTTO ou le plus souvent par la *méthode*

(1) REISS : Arch. f. Dermatol. 1893.

(2) SPIEGLER : Wien. med. Blätter. 1896, nº 17 et 20.

(3) LUSTGARTEN : Wien. klin. Woch. 1891, nº 29.

(4) HUTCHINSON : Medical Times 1864.

(5) KIJANITZIN : Virch. Arch. 1893, Bd. 131. p. 436. — Arch. de méd. expérim. 1894.

de Brieger pour l'extraction des ptomaïnes. Par ce moyen Kijanitzin serait parvenu à extraire une ptomaïne à laquelle il reconnaît les propriétés générales de cette substance.

Cette ptomaïne s'obtient le mieux d'après la méthode proposée par Brieger pour l'extraction de la pepto-toxine et qui comprend les opérations suivantes : extraction à 80° par l'alcool éthylique, évaporation, digestion dans l'alcool amylique, évaporation à sec, dissolution dans l'eau, purification par l'acétate de plomb basique dont l'excès est précipité par l'hydrogène sulfuré, purification par l'éther, etc.

Le poison obtenu ne se forme pas au cours des manipulations chimiques que l'on fait subir aux tissus, car le sang et les organes d'animaux sains traités de la même manière, ne donnent aucun produit semblable (1).

Les recherches toxicologiques faites avec cette ptomaïne sur la grenouille, le lapin et le chien, ont produit des troubles ressemblant à ceux qui s'observent chez les brûlés; le poison porte son action sur le cerveau et le bulbe; il détermine l'arrêt du cœur en diastole, mais on peut neutraliser ses effets cardiaques par l'administration d'une faible dose d'atropine.

Il provoque, en même temps, de la somnolence, un ralentissement de la respiration, de la diarrhée, des vomissements et une chute de la température.

Ses propriétés le font rapprocher du groupe de la cadavérine, de la muscarine, de la choline, de la neurine et de la peptotoxine, c'est-à-dire du groupe des produits qui se forment pendant le premier stade de la décomposition des albuminoïdes (Brieger).

Kijanitzin fait la comparaison entre sa ptomaïne et la peptotoxine de Brieger, laquelle prend naissance dans la fermentation de la fibrine par le suc gastrique, et il établit ce fait que si la fibrine isolée du sang peut donner naissance de cette façon à une ptomaïne, le sang pris in toto peut, dans les mêmes conditions, produire une substance toxique très voisine (pour cela il chauffe du sang à 60°, puis le conserve à 37° in vitro, en présence de

---

(1) La ptomaïne en question est une substance amorphe, jaunâtre, ou jaune-brunâtre, à odeur âcre et désagréable, soluble dans l'eau et l'alcool, peu soluble dans la benzine et le chloroforme et insoluble dans l'éther; elle précipite abondamment en rouge-brunâtre par l'eau iodo-iodurée et par l'acide iohydrique-iodé. Elle donne un précipité blanc abondant avec le sublimé, l'acide phospho-molybdique, l'acide phospho-tungstique, et le réactif de Meyer; un précipité blanc rougissant à l'air avec le réactif de Millon; un précipité brun avec l'acide gallique. Elle colore : le réactif de Fröhde en violet-bleu passant au vert; le réactif de Mandelin en rose-violet passant au vert; et la liqueur d'Erdmann en un rouge qui vire au jaune.

ferments digestifs ou de bactéries putréfiantes; après 36 heures, il extrait par la méthode de BRIEGER).

Cette dernière constatation aurait été faite également par AJELLO et PARASCANDOLO(1) qui disent avoir extrait des tissus d'un animal brûlé, prélevés aseptiquement, une ptomaïne très toxique, qu'ils obtiennent aussi en exposant à la chaleur des muscles et du sang pris aseptiquement chez un animal vivant normal. En faveur de leurs idées, ils invoquent les recherches de TROJANOW(2), dans lesquelles la transfusion du sang d'un animal gravement brûlé à un autre animal, préalablement anémié par la saignée de la moitié de son sang, n'est suivie d'aucun trouble, résultat que les deux auteurs italiens expliquent en disant que la ptomaïne demande un certain temps pour passer dans le torrent circulatoire, et qu'au moment de la prise du sang chez les brûlés de TROJANOW, ce liquide en était encore vierge.

Si, d'après eux, on prélève du sang 12 heures après la brûlure, sa transfusion est alors mortelle pour un autre animal.

Une dernière expérience consiste à pratiquer une saignée assez abondante chez le chien, un jour après une brûlure assez grave; la plus grande partie du sang est alors extraite et remplacée par une égale quantité de sang de chien normal ou de sérum artificiel; le chien brûlé se remet parfaitement et survit à son échaudement, la transfusion ayant rendu à l'organisme des forces nouvelles et lui ayant permis d'éliminer par ses reins la ptomaïne dont il était imprégné.

D'autres auteurs sont partisans de cette théorie par intoxication ptomaïnique. AZZAVELLO(3) admet la formation d'une ptomaïne à l'endroit brûlé, et se base sur le fait que des injections de sérum physiologique lui auraient permis de conjurer les accidents de brûlure.

TOMMASOLI(4) aurait observé chez 10 chiens brûlés une survie de huit d'entre-eux, grâce à des injections quotidiennes de solutions physiologiques; le sang de chien brûlé administré à des chiens normaux, les tuerait infailliblement si l'on ne prend soin de pratiquer chez eux les mêmes injections curatives. Nous parlerons plus loin des effets produits par l'injection de sang d'animal brûlé, à des animaux sains, et nous verrons que nos recherches personnelles contredisent formellement l'idée d'une toxicité quelconque du sang d'animal échaudé. PARASCANDOLO(5) aurait

(1) Gazetta degli Ospedali, 1896, nº 83, p. 866.

(2) Diss. inaug., St.-Pétersburg, 1882.

(3) AZZAVELLO : Giornale ital. delle mal. vener., 1898, 113, II.

(4) TOMMASOLI : Monatshefte f. prakt. Dermat., 1897, p. 57.

(5) Arch. de physiol., 1898, p. 715.

trouvé dans le système nerveux central d'animaux injectés par la ptomaïne qu'il a décrite, avec AJELLO (loc. cit.), les mêmes altérations histologiques que celles qu'il rencontre dans l'organisme brûlé lui-même. Mais, comme nous le dirons plus loin, celles-ci n'ont rien de pathognomonique.

BOYER et GUINARD, dans le but de contribuer à éclairer la question de l'intoxication chez les brûlés, ont fait, à l'aide de la méthode de BOUCHARD, l'étude de la toxicité urinaire. Ils rapportent 5 expériences faites à l'aide d'urines d'homme ou de chien brûlé, et qui concluent à une augmentation du pouvoir toxique de l'urine.

Alors que l'urine du chien normal, disent-ils, est toxique pour le lapin à la dose de 293 c.c. par kilogr. de lapin (injection intraveineuse) après la brûlure, 135 c.c. suffiraient pour obtenir le même résultat.

Or, leurs expériences ne peuvent rien prouver en faveur de cette théorie. Les auteurs négligent, en effet, de nous dire quel était le poids du brûlé, la quantité d'urine émise, et sa densité ; ils parlent d'urines « un peu foncées » ou bien d'urines « assez peu abondantes et assez foncées en couleur ». On peut donc rapporter les résultats qu'ils ont obtenus, à une concentration plus grande de l'urine après la brûlure, dont il suffirait pour tuer le lapin, d'une dose moitié moindre que celle qui est nécessaire pour l'urine normale.

Il faut encore remarquer que dans leurs expériences, les animaux injectés meurent très rapidement, pendant l'injection même; or, on sait que presque tous les liquides, en réalité les plus inoffensifs, peuvent, lorsqu'on les introduit dans le torrent circulatoire, déterminer des accidents subits, ne fût-ce que par l'absence d'isotonie entre ce liquide et le sang. Nous n'attachons donc aucune valeur à ces recherches de la toxicité d'une urine injectée telle quelle, qui ne peuvent avoir de signification que si l'on isole les substances toxiques normales des urines, et si l'on ramène leur pouvoir osmotique à celui du sérum sanguin.

Nous aurons l'occasion de discuter ces théories, dans le cours de nos recherches.

I. — Etude graphique des troubles immédiats circulatoires et respiratoires consécutifs à la brûlure.

C'est à SONNENBURG (1) que l'on doit les premières recherches expérimentales sur les troubles que provoque la brûlure dans le mécanisme de la circulation sanguine.

(1) Loc. cit.

Dans des expériences sur la grenouille, il constata que l'échaudement des pattes postérieures produit un affaissement de la tonicité vasculaire, le cœur se contractant énergiquement, mais sans effet utile. Chez les animaux à sang chaud, il observa une élévation de la pression sanguine, suivie bientôt d'une chute très profonde. Voulant éliminer l'influence de la conduction nerveuse sur ce phénomène, il pratiqua des brûlures des pattes postérieures chez des chiens ayant subi la section de la moëlle lombaire, ou chez des grenouilles dont, ou bien la moëlle, ou bien les nerfs sciatiques et cruraux avaient été sectionnés au préalable. Chez tous ces animaux, la pression sanguine ne subit aucune variation. Il en conclut que la hausse initiale suivie de la chute de pression sont des phénomènes de nature réflexe, et correspondent à une excitation suivie d'une paralysie de la moëlle allongée. L'irritation intense des terminaisons cutanées de la région brûlée provoquerait une vaso-dilatation des vaisseaux périphériques, accompagnée d'une vaso-constriction dans le reste de l'arbre circulatoire, d'où élévation de la pression. Elle est suivie d'une vaso-dilatation généralisée, de nature paralytique.

Pour FALK (1), au contraire, la baisse de pression n'est pas de nature réflexe; elle est directe, provoquée par l'action de la chaleur sur les parois vasculaires elles-mêmes.

Dans ces recherches graphiques, nous nous sommes servis exclusivement, comme agent de brûlure, d'eau portée à une température élevée variant entre 95 et 100°, employée en aspersion ou sous forme de bain. Cette façon de procéder présente de multiples avantages sur les autres méthodes usitées par divers expérimentateurs; elle permet d'abord de doser, en quelque sorte, l'irritation produite, par évaluation de la température employée, de l'étendue de la région soumise à son action (chose impossible si l'on se sert de la brûlure par le thermo-cautère), et de la durée de l'application (facteurs que nous avons notés dans chaque cas). De plus l'échaudement par l'eau met seule en cause l'action de la température, alors que si l'on se sert d'autres liquides en ignition, (alcool, benzine, etc.) on introduit un facteur nouveau, (la composition chimique de ce corps, et son action sur la surface cutanée, à une température qu'il est difficile de fixer d'une façon précise) qui peut modifier les conditions de l'expérience.

Nos recherches ont été faites sur le chien et le lapin, fixés dans la position dorsale ou ventrale dans un support approprié.

Pour l'inscription des phénomènes graphiques, nous avons employé

(1) Virchow's Archiv. 1871, Bd. 53, p. 27.

pour la pression sanguine, le manomètre à mercure de Ludwig (1), et pour les mouvements respiratoires, soit le pneumographe de Knoll, soit la sonde œsophagienne, en rapport avec un tambour à levier.

Dans la relation de nos expériences, les mouvements respiratoires, le niveau moyen de la respiration sanguine et le nombre de pulsations sont comptés en 10 secondes, la pression est calculée en millimètres de mercure. Afin de nous rapprocher le plus possible des conditions ordinaires de la brûlure chez l'homme, nous avons d'abord opéré sans anesthésie.

Voyons quelles sont les modifications imprimées aux appareils inscripteurs par l'effet de l'aspersion d'eau bouillante chez l'animal normal.

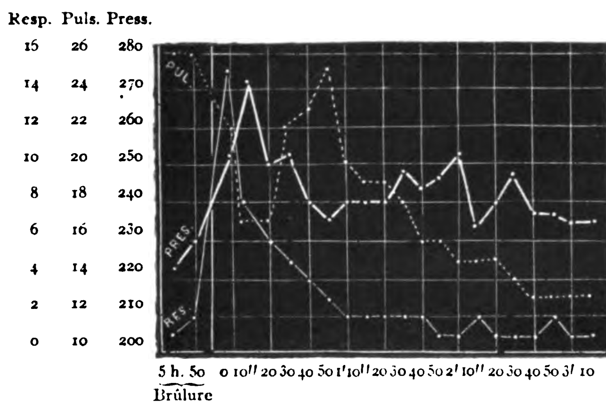


Figure I. — Brûlure chez un chien normal.

TABLEAU I.

Chien noir, 10 kilogr., non anesthésié.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
5 h. 50'	222	26	2
	228	26	2
Brûlure du train postérieur par aspersion d'eau à 98° :			
	252	22	15
	272	17	8
	250	17	6
	252	24	5
	240	25	4
	234	27	3
5 h. 51'	240	22	2
	240	21	2
	240	21	2

(1) C'est, en effet, la pression sanguine moyenne qui nous intéressait, bien plus que l'inscription exacte du pouls artériel que donnent seuls les sphygmographes.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
5 h. 51′	248	20	2
	242	18	2
	244	18	1
5 h. 52′	252	17	1
	232	17	2
	240	17	1
	248	16	1
	236	15	1
	236	15	2
	234	15	1
5 h. 53′	234	15	1

Au moment de la brûlure, et suivant de quelques secondes l'instant précis du contact de l'eau chaude, la pression sanguine s'élève brusquement pour atteindre bientôt un maximum et redescendre progressivement; elle reste encore pendant un temps variable — 1 à 2 minutes — au dessus du niveau de la pression normale, puis redescend progressivement et lentement, pendant plusieurs heures après la brûlure.

Pendant ce temps, l'activité cardiaque, elle aussi, s'est modifiée. Au moment de la brûlure, et pendant que la pression sanguine s'élève, le pouls se ralentit pendant un temps très court (10 à 30″), puis s'accélère en même temps que les pulsations deviennent plus amples; bientôt le nombre des pulsations diminue de nouveau, mais cette fois-ci lentement, et la courbe qui l'exprime, suit un mouvement de descente parallèle à celle de la pression moyenne.

De même que la courbe de la pression, la ligne des pulsations cardiaques descend très lentement pendant plusieurs heures, à un niveau inférieur au niveau normal antérieur à l'échaudement.

Il n'y a pas à ce moment, de modification de la formule normale des variations respiratoires de la pression sanguine. (Voir au chapitre suivant, les troubles bulbaires consécutifs aux brûlures.)

Du côté de la respiration, le même tracé montre, au moment du contact de l'eau chaude, une accélération énorme des mouvements thoraciques; les mouvements respiratoires se précipitent, leur amplitude va en croissant, la respiration est haletante, l'animal, à ce moment, fait des mouvements de défense énergiques et pousse des cris, dénotant une douleur intense.

Peu à peu la respiration se ralentit, tout en restant profonde pendant plusieurs minutes; il peut se produire dans certains cas, à la suite de ces inspirations violentes, une véritable période d'apnée après laquelle l'animal

se remet à respirer d'une façon moins précipitée. Nous reviendrons plus loin, dans le cours de ce chapitre, sur ces troubles de la respiration.

Quelle est l'interprétation des troubles si intenses de l'appareil circulatoire? Ils s'expliquent par une action réflexe, ainsi que le voulait SONNENBURG, des centres de la moëlle allongée. L'irritation violente des nerfs cutanés provoque une excitation suivie de parésie du centre vaso-constricteur et des centres moteurs du cœur.

Du côté de la pression, il y a d'abord excitation, puis parésie du centre vaso-constricteur de la moëlle allongée, amenant une courte vaso-constriction généralisée, puis une vaso-dilatation prolongée. L'expérience, renouvelée de SONNENBURG, de la brûlure chez un chien à moëlle cervicale coupée, le démontre clairement :

TABLEAU II.

Chien, 6 kilogr., morphine 10 centigr., chloroforme.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.
6 h.	154	12
Section de la moëlle cervicale :		
6 h. 03'	96	18
	92	18
6 h. 05'	94	18
Brûlure du train postérieur, eau 100° :		
	94	18
	96	18
	92	17
	92	17
	92	17
	92	17
	90	17
	90	17
6 h. 11'	86	16

La section de la moëlle, pratiqué au niveau de la région cervicale, a pour effet d'interrompre les 2 branches de l'arc réflexe : les fibres nerveuses sensitives venant du territoire brûlé, et d'autre part les fibres centrifuges vaso-motrices destinées au tronc et aux membres; raisons qui expliquent que dans ce cas, la brûlure ne retentit d'aucune façon sur la pression sanguine.

On peut se contenter de supprimer la conduction centripète de l'arc réflexe, en sectionnant, par exemple, la moëlle lombaire d'un animal dont on brûle ensuite le train postérieur privé de sensibilité. C'est ce qui a été fait dans l'expérience suivante, qui montre, en outre, que si l'on brûle

au-dessus de la section médullaire, là où la sensibilité est conservée, les phénomènes ordinaires apparaissent.

TABLEAU III.

Lapin, 2 kilogr., section de la moëlle dorsale.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
	102	36	6
7 h. 30′	102	36	6
	103	36	6
Brûlure des pattes postérieures (eau 98°) :			
7 h. 32′	103	36	6
	103	36	6
7 h. 33′	103	36	6
Brûlure du train antérieur :			
	110	36	6
	110	33	10
	121	30	20
	122	33	0
	116	40	6
7 h. 34′	112	40	3
	110	40	6
	111	40	6
7 h. 36′	111	40	5

L'excitation du centre qui préside à la tonicité vasculaire est du reste un fait banal à la suite d'irritations douloureuses des nerfs cutanés.

BOYER ET GUINARD(1) revenant sur les résultats que leur donne une étude graphique, très sommaire, du reste, des phénomènes de la brûlure disent ne pas être en mesure de nier que l'action immédiate de la chaleur sur les éléments contractiles des vaisseaux périphériques intervienne pour une certaine part dans la production de ces troubles. Nous pensons avoir fourni la preuve qui permet de trancher définitivement cette question.

Les modifications du calibre des vaisseaux sont donc bien de nature réflexe, et ne sont pas occasionnés ainsi que FALK le prétendait, de même que FISCHER(2), par une action directe, paralysante, de la chaleur sur la paroi vasculaire.

Les phénomènes qui se passent du côté du cœur reconnaissent, de leur côté, comme cause, l'irritation avec parésie consécutive des centres nerveux qui président au jeu de l'organe central : le centre modérateur, ou centre du vague, et le centre accélérateur. Leur excitation simultanée ne

(1) Loco cit. page 56.

(2) Lehrbuch der Chirurgie. 1887.

montre que l'action modératrice (Baxt, Bowditch). C'est ce qui se produit dans la brûlure : le pouls se ralentit brusquement; mais bientôt arrive la parésie du centre du pneumogastrique, tandis que le centre accélérateur en est toujours à sa période d'excitation ; le pouls s'accélère ; enfin survient la parésie de ce dernier, et le cœur se ralentit. Afin d'établir cette intervention simultanée des deux groupes nerveux qui ont l'activité cardiaque sous leur dépendance, et de fixer, d'autre part, l'influence qui revient à chacun d'eux dans les troubles observés, nous avons dissocié leur action, en employant la méthode physiologique usitée en ce cas, la section des pneumogastriques au cou.

TABLEAU IV.

Chien noir, 13 kilogr., non anesthésié.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
4 h. 50′	172	26	2
	154	16	2
	Section des pneumogastriques au cou.		
4 h. 51′	138	27	2
	162	29	2
	170	27	2
	150	28	2
4 h. 52′	138	27	2
	138	27	2
	138	27	2
4 h. 53′	Brûlure train postérieur (eau bouillante).		
	160	27	2
	200	31	10
	208	31	11
	160	26	5
	140	26	3
4 h. 54′	142	26	2
	152	26	2
	166	27	2
	168	28	2
	166	27	1
	170	27	2
4 h. 55′	168	27	2
	166	27	2
	167	26	1
	168	27	2
	169	26	1
	168	27	2
4 h. 56′	170	27	1
4 h. 57′	166	26	2

Nous voyons ici que le pouls, immédiatement après le contact de l'eau chaude, s'accélère brusquement, sans plus présenter le ralentissement initial caractéristique du « pouls du vague ». Cette accélération fait bientôt place au ralentissement caractéristique de la paralysie du centre accélérateur.

L'accélération du pouls, quelques secondes après le contact de l'eau chaude, reconnaît donc pour cause, en même temps que la parésie du centre modérateur, l'excitation des nerfs accélérateurs, qui ne peut manifester son action qu'à la faveur de la disparition de l'influence prédominante du pneumogastrique.

Remarquons encore que l'accélération du pouls est immédiate et coïncide avec la hausse de pression, ce qui montre bien que le centre accélérateur est excité au même moment que le centre du pneumogastrique alors que dans les conditions habituelles, son action est annulée par celui-ci.

Si plusieurs heures après la brûlure, on fait l'étude graphique de la circulation, on constate que suivant la gravité de la brûlure produite, la façon de se comporter du centre vaso-moteur diffère.

Si la brûlure a été peu intense, la pression sera, le lendemain déjà, revenue à son niveau normal; si au contraire la brûlure a été très intense, très étendue, si l'animal en a été gravement affecté, la chute de pression qui a débuté après la hausse initiale est encore plus accentuée; la vaso-dilatation est excessive. C'est ce que montre le graphique de l'expérience suivante, dont nous avons repris un fragment 10 heures après la brûlure.

Du côté du pouls, ce graphique présente de plus un phénomène intéressant : 10 heures après la brûlure, le pouls est accéléré (24 pulsations par 10", au lieu de 18 avant brûlure). Cette accélération fait penser naturellement à une parésie du centre modérateur; pour vérifier ce fait, sectionnons les pneumogastriques; au lieu d'une accélération que nous donnerait la section des vagues chez l'animal normal, nous n'obtenons ici qu'un léger ralentissement des contractions cardiaques, dont le nombre passe de 24 à 22, 18 et 19, 21, 22, 19, 19, 19, etc., pendant que la pression sanguine baisse graduellement. Cet effet est dû à ce que le centre du vague peut encore être excité par le traumatisme de la section, mais que son action tonique est disparue. Nous verrons ce point de plus près dans l'étude des fonctions bulbaires chez les brûlés.

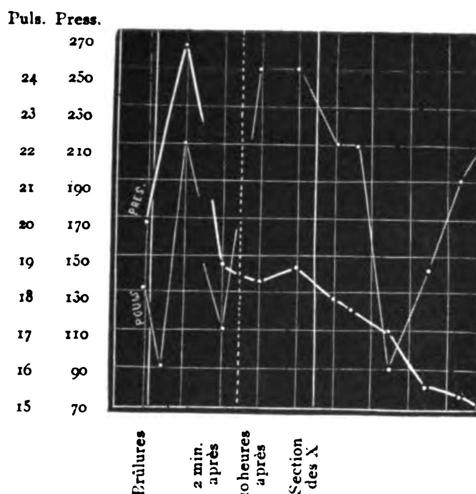


Figure II. — Effets de la section des pneumogastriques, 10 heures après une brûlure, chez le chien.

TABLEAU V (fig. II).

Chien rouge, 10 kilogr., morphine 0,08 gr.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations
	168	18
Brûlure du ventre, eau 90°.		
30″	220	16
	264	22
2′ après	144	17
10 h. après	138	24
Section des pneumogastriques au cou.		
	144	24
	128	22
	123	22
	110	18
	80	19
	76	21
	74	22

Dyspnée de chaleur. — Du côté de l'appareil respiratoire, les troubles occasionnés par la brûlure ne sont pas moins accusés. Le contact de l'eau chaude détermine une accélération considérable des mouvements respiratoires et l'amplitude de l'excursion pulmonaire est augmentée : l'expiration devient active, et la plume de l'enregistreur est projetée avec force dans son mouvement de va et vient.

Peu à peu, l'amplitude des mouvements diminue, la respiration se ralentit, en restant cependant toujours plus rapide que normalement

(tableau I); dans certains cas pourtant, cet accès de dyspnée est coupé brusquement par une phase de ralentissement excessif des mouvements ou même de leur arrêt, véritable apnée, sur laquelle nous reviendrons plus tard.

Cette dyspnée que provoque l'application d'une température élevée sur les téguments a été étudiée sous le nom de dyspnée de chaleur par différents auteurs, dont la plupart l'attribuent à l'action sur les centres respiratoires d'un sang échauffé par l'application du corps brûlant.

Le terme de dyspnée de chaleur (Wärmedyspnoe (1)) fut créé par ACKERMANN; il attribuait à ce phénomène une part importante dans la régulation de la température organique.

GOLDSTEIN (2) observa, en faisant circuler de l'eau chaude dans un manchon métallique autour des carotides, une accélération énorme des mouvements respiratoires.

RIEGEL (3) montre que la section de la moëlle cervicale inférieure empêche la production du phénomène.

SIHLER (4) reconnut à cette dyspnée une nature réflexe, et il en attribua l'origine à l'impression par la chaleur de la surface cutanée. Il obtint la dyspnée en appliquant de l'eau à 53° sur des plaies du cou du chien, et prétend que, dans l'expérience de GOLDSTEIN, la chaleur n'agit que sur les plaies opératoires. Cependant MERTSCHINSKY (5), GAD (6), ARNHEIM (7) obtinrent la tachypnée thermique en renouvelant l'expérience de GOLDSTEIN à l'aide de dispositifs excluant toute action de la chaleur sur les tissus, et ne permettant que le surchauffage des centres nerveux par l'intermédiaire du sang. CH. RICHET (8) précisa même les limites thermiques où apparaissent le trouble respiratoire en question; d'après ses recherches, ces troubles se montrent lorsque la température de l'animal arrive à 41°, ils atteignent leur maximum à 43°; cette polypnée — comme il les appelle — entraine la réfrigération de l'animal en augmentant l'exhalation de la vapeur d'eau par les voies respiratoires.

---

(1) *Die Wärmeregulation in höheren tierischen Organismen.* Deutsch Arch. f. klin. Med., 1866-67, t. II, p. 351.

(2) *Ueber Wärmedyspnae.* Inaug.-Dissert., Würtzburg, 1871, p. 156.

(3) *Zur Wärmeregulation.* Virchow's Arch., 1874, p. 396.

(4) *On the so called heat dyspnoe.* Journal of physiol., 1878, t. II, p. 191.

(5) *Beiträge zur Wärmedyspnoe.* Centralbl. f. Med., Wiss. 1882, n° 52.

(6) GAD: *Ueber Wärmedyspnoe.* Sitz. d. Wiss. Geselsch., Würtzburg, 1881, p. 82.

(7) *Beiträge zur théorie der Athmung.* Arch. f. Path. u. Phys., 1894.

(8) *Régulation de la chaleur par la respiration.* Soc. de Biol. 1894, p. 548; Acad. des sciences, 1887; Trav. de la laboratoire, 1893, I, p. 431.

Enfin ATHANASIU et CARVALLO(1) ont confirmé pleinement ces constatations; d'après eux, l'échaudement d'une grande partie du corps ne suffit pas à déterminer la polypnée, si l'on prend la précaution de refroidir en même temps le cou et la tête de l'animal.

Remarquons que dans la plupart de ces recherches, les animaux en expérience n'étaient pas soumis à une véritable brûlure, mais à un échauffement relativement lent, ce qui, évidemment, est de nature à modifier ces phénomènes.

Nous chercherons, en effet, vainement dans beaucoup de ces essais, la production de la dyspnée thermique dans le cas d'un échauffement brusque, subit, comme dans l'échaudement que nous avons employé.

Il apparait donc, que sous le nom de dyspnée de chaleur ou de polypnée thermique (de RICHET) on a confondu deux choses, analogues au point de vue symptomatique, mais absolument différentes dans leur pathogénie.

Rien ne nous empêche d'admettre une dyspnée de cause centrale, se produisant sous l'influence d'une élévation de température du sang circulant dans les centres nerveux.

Il resterait à prouver ici la possibilité de ce surchauffage du sang dans la brûlure de la peau, fait auquel, comme nous l'avons vu plus haut, certains auteurs sont tentés de rattacher la plupart des troubles graves consécutifs aux brûlures. Rappelons que SONNENBURG s'était fait, le premier, le défenseur de cette théorie, laquelle fut combattue surtout par LESSER. Plus récemment, BOYER et GUINARD, tout en repoussant la théorie du surchauffage, prise in toto, sont d'avis que l'influence de celui-ci, si elle n'est pas prépondérante, n'est pas non plus négligeable; « il est certain, disent-ils, que dans les conditions où une brûlure se produit, l'échauffement du sang est suffisant pour déterminer les troubles respiratoires enregistrés ». (Rappelons ici que d'après RICHET la dyspnée apparait entre 41 et 43°C.) C'est encore à l'expérience à nous renseigner sur cette question.

LESSER(2) dit avoir observé que la température du tissu sous-cutané au niveau du territoire brûlé de même que la température rectale peut s'élever chez le chien, de 1 à 2° au maximum, et cela pendant un temps très court à la suite de l'échaudement. FALK(3) aurait observé, également chez le chien, une élévation du thermomètre axillaire de 1/2 à 1° au maximum.

(1) Arch. de physiol., 1898, p. 94.
(2) Virchow's Archiv. Bd. 79.
(3) Virchow's Archiv. Bd. 53.

Chez le lapin, WERTHEIM(1) a trouvé sous la peau aspergée de térébenthine enflammée, une température de 70° C., s'accompagnant de la coagulation des albuminoïdes des téguments. Il semble évident qu'il existe, à ce point de vue, des différences entre les animaux de laboratoire.

Car, comme nous l'avons dit plus haut, si le surchauffage du sang est possible chez un animal comme le lapin, dont les téguments et les masses musculaires sont minces, et peuvent transmettre plus facilement par conductibilité une élévation de température qu'ils subissent; le même fait ne doit pas se passer chez le chien. Dans les mesures thermométriques que l'on veut pratiquer chez les animaux brûlés, il faut, du reste, comme l'a montré BÜNZEL (2), se mettre à l'abri des diverses causes d'erreur — agitation de l'animal, position horizontale prolongée sur la table d'opération, etc. — Chez le lapin, BÜNZEL a montré que l'échaudement des oreilles produit d'une façon certaine la tachypnée thermique; or, le sang qui a traversé les oreilles, retourne au cœur droit et avant de revenir par le cœur gauche dans les vaisseaux de la moëlle allongée, doit traverser la circulation pulmonaire. Dans ce long trajet il a eu le temps de perdre le léger excès de température qu'il aurait pu gagner dans les vaisseaux cutanés. Dans ses essais, le maximum d'élévation de la température rectale observé fut de 0°8.

Nous mêmes, dans nos recherches sur le chien, nous ne sommes jamais parvenus à noter la moindre élevation du thermomètre rectal pendant ou immédiatement après l'échaudement de la plus grande partie du tronc et des pattes postérieures, élévation qui fùt imputable à la brùlure plutôt qu'à l'agitation extrême de certains de nos opérés pendant la brùlure ou même avant celle-ci, au moment où on les fixait dans l'appareil à contention.

Voici les protocoles de deux expériences relatives à cette question.

Expérience I.

Gros chien màle, race commune, de 20 kilogr. attaché dans la gouttière de CL. BERNARD à 3 h. 10′. Un thermomètre très sensible, au 1/20 de degré, est introduit par une boutonnière de la jugulaire externe droite jusque dans le ventricule droit. Un thermomètre rectal.

A 3 h. 20′	T° du cœur.	T° rectum.
	38°7	38°5

Aspersion durant 25 secondes des pattes postérieures et de l'abdomen avec de l'eau à 95°. Agitations. cris.

(1) Wiener med. Wochenblatt, 1867, p. 144.

(2) Loco cit. page 458.

20 secondes après la fin de l'échaudement, les 2 températures n'ont pas varié, de même après 1 minute.

Au bout de 1 1/2 minute, le thermomètre du cœur marque 38°8, celui du rectum restant à 38°5.

10 minutes après 39°1 dans le cœur, 38°9 dans le rectum. (L'animal n'a cessé de s'agiter violemment pendant les 5 premières minutes.)

Expérience II.

Chien, 7 kilogr., mâle, chloroformé. Ce chien à fourni le graphique VIII, montrant un tracé typique de la dyspnée de chaleur. On applique un thermomètre anal, un autre est introduit dans le cœur droit, par la jugulaire.

A 4 h. 55′	T° du cœur.	T° rectum.
	37°9	37°4

Echaudement du ventre, du thorax et des pattes de derrière. Animal tranquille. Pas de modification appréciable dans le niveau des 2 thermomètres, observés 10 minutes encore après la brûlure.

Nous ne croyons donc pas à la possibilité d'un surchauffage, même léger, du sang agissant sur la moëlle allongée pour produire des troubles respiratoires aussi intenses, alors que sa présence serait à peine décelable dans le rectum. Il faut du reste remarquer ici, et l'inspection de tous nos graphiques permet de le constater, que la dyspnée débute presque immédiatement au moment du contact de l'agent thermique; parfois, il existe un léger retard — lorsque l'animal en expérience a été au préalable anesthésié — ce dont nous reparlerons plus loin. On ne peut donc plus supposer qu'en un temps aussi limité, et dans bien des cas pour ainsi dire nul, le sang, circulant dans le territoire échaudé, aurait pu parcourir le chemin énorme qu'il doit franchir avant d'arriver à la moëlle allongée et d'exciter celle-ci. Mais il est facile de fournir une démonstration directe de cette assertion, que ce n'est pas l'échaudement du sang qui produit la dyspnée de chaleur que nous avons obtenue dans nos expériences.

Nous avons dans certaines expériences destinées à élucider d'autres phénomènes intéressants des suites de brûlure, interrompu momentanément la circulation dans un territoire limité soumis ensuite à l'action de l'eau bouillante. Pour cela, nous avons pratiqué, soit chez le chien l'occlusion temporaire de l'aorte abdominale suivie de l'échaudement du train postérieur, ou la ligature, à la bande d'Esmarch, des 4 membres, suivie de leur brûlure, soit enfin chez le lapin la compression de la racine des oreilles et l'échaudement de celles-ci.

Nous avons pris, dans certains cas, une inscription graphique des troubles circulatoires et respiratoires. Nous donnons ci-dessous le protocole d'une expérience d'occlusion aortique.

TABLEAU VI.

Chien, 35 kilogr., morphine 0,30.

Temps	Pression sanguine en millim.	Respirations en 10 sec.
3 h. 15′	218	3
	208	0
	228	2
	212	0
	230	0
	230	2
3 h. 16′	202	3

Occlusion de l'aorte abdominale (ampoule de caoutchouc introduite par la carotide et gonflée d'eau.)

Temps	Pression sanguine en millim.	Respirations en 10 sec.
3 h. 17′	214	6
	266	12
	252	5
	240	3
	240	3
3 h. 19′	225	3
	116	3
	116	3
	222	1
	210	1
	198	0
2 h. 20′	212	0
	210	1
	210	1
	206	2
	202	1
	204	1
3 h. 23′	208	2

Brûlure train postérieur, eau 98°.

Temps	Pression sanguine en millim.	Respirations en 10 sec.
3 h. 24′	256	13
	310	11
	332	8
	322	6
3 h. 25′	327	5
	294	4
	285	5
	278	5
	278	4
3 h. 26′	266	4
	228	3
	226	2
	255	3

Temps	Pression sanguine en millim.	Respirations en 10 sec.
3 h. 26'	262	5
	244	3
3 h. 27'	234	2
	231	3
	186	2
	172	2
	162	2
	160	2
3 h. 28'	166	2
	170	2
	168	2
	170	2
	174	2
	168	2
3 h. 29'	164	3

Nous y voyons que malgré l'interruption des communications circulatoires entre la région brûlée et le reste du corps, la dyspnée de chaleur apparait, au moment même de l'application chaude. Cette expérience suffit à anéantir l'hypothèse du surchauffage du sang comme cause de tachypnée. A quoi doit-on alors l'attribuer? Après ce que nous avons vu précédemment de l'action de la brûlure sur les centres nerveux présidant au fonctionnement du cœur et des vaisseaux, il est rationnel, comme le fait remarquer CORIN(1), d'admettre de même ici une excitation centripète du centre respiratoire, comme peut la produire l'irritation de tous les nerfs sensibles et en particulier du pneumogastrique.

Ainsi se trouve expliquée la précocité du phénomène et sa persistance dans le cas d'échaudement de parties exclues de la circulation, mais à conductions nerveuses intactes. (Dans les expériences dont nous venons de parler, l'intégrité de celles-ci, spécialement des fibres centripètes, nous était affirmée par les cris des animaux opérés; ce fait s'est présenté aussi dans le cas du graphique VI, où malgré une occlusion aortique de 7 minutes avant la brûlure, la sensibilité du train postérieur à la brûlure était parfaite, malgré les effets paralytiques habituels de l'occlusion de l'aorte abdominale sur le système nerveux sensitif des pattes postérieures(2).)

Si l'on supprime les conductions nerveuses centripètes, la dyspnée ne

(1) G. CORIN : *Trav. physiol. appliqués à la médecine légale.* Arch. d'anthropologie criminelle, 1896.

(2) CF. COLSON : *Recherches physiologiques sur l'occlusion de l'aorte thoracique.* Travaux du Laboratoire de physiologie. Liège, 1890, T. III.

se produit pas. C'est ce que montre le graphique de l'expérience III dans lequel la brûlure des pattes postérieures du lapin à moëlle dorsale sectionnée n'est suivie d'aucun trouble respiratoire. SIHLER avait, de même, obtenu la disparition de la dyspnée par la section de la moëlle cervicale inférieure.

Nous pensons donc que, alors que le polypnée de RICHET et de GOLDSTEIN serait plutôt d'origine centrale, la dyspnée que nous avons obtenue par l'échaudement brusque est un phénomène réflexe, qui n'a rien à voir avec la question d'un échauffement — problématique — du sang. L'inspection de nos graphiques ne peut laisser de doute à cet égard.

L'expérience VII montre d'autre part que l'ablation des hémisphères cérébraux n'entrave en rien sa production.

TABLEAU VII.

Chien, 8 kilogr., chloroforme.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
5 h. 40'	132	21	2
	Enlèvement du cerveau :		
5 h. 45'	86	8	1
	86	5	1
	Brûlure eau 100°, abdomen et cuisses :		
6 h. 04'	90	7	1
	110	11	2
	130	11	9
	140	12	9
6 h. 05'	130	12	7
	120	12	7
	111	11	6
	112	10	6
6 h. 06'	104	10	5
	98	10	4
	102	10	5
6 h. 07'	102	10	5

Certains des tracés présentent une particularité intéressante que nous devons signaler dès maintenant.

Si l'on jette un coup d'œil sur le tracé de la respiration d'un graphique, pris pendant l'échaudement chez un chien profondément chloroformisé, on voit qu'au moment du contact de l'eau chaude s'établit une dyspnée de chaleur bien nette. Les ondulations de la plume reliée au pneumographe de KNOLL, par un tambour à levier retourné vers le bas (qui descend pendant l'inspiration et remonte dans la phase d'expiration) tout en devenant plus amples, descendent suivant une ligne courbe régulière et cela pendant une minute environ, pour remonter insensiblement à leur

hauteur antérieure en l'espace de 3 minutes. Au début de cette dyspnée donc, le mouvement d'expiration est moins profond que celui d'inspiration qui vient le couper avant qu'il ait atteint tout son développement; à chaque mouvement du thorax l'air s'accumule ainsi de plus en plus dans la poitrine, qui atteint bientôt les limites de la capacité pulmonaire.

Au bout d'une minute l'inverse se produit; à chaque mouvement respiratoire, les poumons se vident un peu de l'air qui les distendait; l'expiration se fait brusque, forcée, active, et la quantité d'air contenue dans l'arbre respiratoire redevient ce qu'elle était avant la brûlure, ce pendant que les mouvements des côtes et du diaphragme se calment de plus en plus, tout en restant néanmoins plus fréquents encore qu'à l'état normal.

Comment peut-on comprendre le mécanisme de cette dyspnée si particulière?

On sait qu'il existe, à côté des centres respiratoires principaux de la moëlle allongée constituant le nœud vital de FLOURENS, une série de centres accessoires dont l'excitation est suivie d'effets inspiratoires ou expiratoires.

CHRISTIANI, BROWN-SÉQUARD, LANGENDORFF, WERTHEIM ont montré l'existence de ces centres, grâce auxquels les irritations périphériques peuvent modifier le rythme respiratoire (PAUL BERT, ARLOING et TRIPIER).

S'agit-il ici d'une prédominance de l'excitation, ou plutôt de l'excitabilité des centres d'inspiration, laquelle fait place, au bout d'un temps assez court, à leur parésie?

C'est là évidemment une hypothèse qui s'accorde néanmoins avec ce que nous savons des effets variables au point de vue du rythme respiratoire, des diverses excitations cutanées.

L'inspection de la plupart de nos graphiques montre que le même phénomène se reproduit assez régulièrement. On pourra même le constater également chez les chiens à pneumogastriques sectionnés, ce qui montre que les nerfs et spécialement les fibres centripètes d'inspiration et d'expiration ne sont pour rien dans sa production et chez les chiens à qui on a pratiqué l'ablation des hémisphères cérébraux (les hémisphères ne contiennent pas en effet, de centres respiratoires).

Enfin on verra le même phénomène respiratoire se passer chez le lapin de la même façon que chez le chien.

Nous avons signalé plus haut la production, dans certains cas, rares il est vrai, d'une véritable période d'*apnée*, survenant peu après la brûlure, et succédant à une période de dyspnée semblable au début d'une dyspnée de chaleur. Cette « apnée de chaleur » peut reconnaître comme cause, soit

la ventilation pulmonaire exagérée de la période précédente de mouvements respiratoires énergiques, soit l'irritation même des nerfs cutanés.

La ventilation énergique du poumon est une des causes les plus fréquentes d'apnée, elle la provoque en occasionnant une artérialisation excessive du sang. (ROSENTHAL, PFLÜGER, LÉON FRÉDERICQ) lequel, privé de l'acide carbonique nécessaire à l'excitation continue des centres respiratoires, traverse ceux-ci sans plus les exciter. Nous n'avons évidemment pas affaire ici à cette cause. L'apnée dont il s'agit doit être identifiée avec le phénomène connu sous le nom d'*apnaea spuria*, (étudiée par KNOLL, GAD, etc.) qui consiste dans la suppression des mouvements respiratoires dûs à l'excitation du vague. Nous voyons en effet sur le tableau III, que la cessation de la respiration coïncide avec la période d'excitation du vague, caractérisée par le ralentissement du pouls. Nous n'avons jamais observé l'apparition d'apnée chez les animaux à pneumogastriques coupés. L'excitation du vague a donç prévalu dans ce cas-ci sur celles des centres respiratoires; c'est lorsque l'inverse a lieu, ce qui se produit le plus souvent, que s'installe la dyspnée de chaleur que nous venons d'étudier.

D'après ce que nous venons de voir, l'irritation de la brûlure porte spécialement son action sur les centres nerveux présidant aux mouvements de la respiration, du cœur et des parois vasculaires, c'est-à-dire sur les centres bulbaires. On pourrait objecter cependant que la moëlle allongée n'est pas seule en cause et que les troubles observés ne se produisent que par le retentissement sur les centres inférieurs de l'activité des centres situés plus haut.

Il faut en effet remarquer, d'une part, que l'on a signalé dans l'écorce cérébrale et dans d'autres régions des hémisphères de multiples centres, en rapport avec le bulbe, et présidant soit aux battements du cœur (SCHIFF a montré l'existence d'un centre cortical accélérateur), soit aux mouvements respiratoires (centre cortical d'UNVERRICHT(1) et PRÉOBRACHENSKY(2)) soit à la tonicité vasculaire (BECHTEREW(3) STRICKKER(4), FRANÇOIS FRANCK(5) etc.)

---

(1) UNVERRICHT : *Experim. Untersuch. Ueber die Innerv. der Athembeweg.* Fortschritte der Medicin, Bd. 6, S. 409.

(2) PRÉOBRACHENSKY : *Ueber athmungscentren in d. Hirnrinde.* Wien. kl. Woch. 1890. 41 et 43.

(3) BECHTEREW-MISSLAWSKY : Neurol. centralblat, 1886.

(4) STRIKKER : *Ueber die Gefässnerven im Gehirn u. Rückenmark.* Wien. med. Jahrb. 1886, no 1.

(5) FRANÇOIS FRANCK : *Infl. des excitations du cerveau sur l'app. circul.* Soc. de Biologie, CXII, no 65.

D'autre part lorsqu'il est soumis au contact d'un agent thermique impressionnant ses fibres sensitives, l'organisme animal est secoué par des mouvements de défense qui témoignent d'une douleur intense, mouvements instinctifs de préservation mais dont la production est liée au fonctionnement, volontaire ou non, des centres nerveux supérieurs.

Il était intéressant, pour ces raisons, de voir quelle peut être l'influence de cette intervention sur les phénomènes qui se passent du côté des appareils enregistreurs.

Afin d'exclure la possibilité d'une activité réflexe de l'encéphale, nous avons eu recours à la destruction des hémisphères cérébraux. Pour cela, un chien est anesthésié par le chloroforme; à l'aide du trépan nous pratiquons au niveau des fosses pariétales 2 ouvertures aussi larges que possible dans la voûte cranienne. La dure-mère est incisée et ses vaisseaux liés soigneusement, afin d'éviter le plus possible une hémorrhagie qui troublerait les résultats.

Par une des ouvertures de trépanation on introduit alors une soude cannelée ou le manche d'un scalpel dans la direction de la protubérance, et l'on sectionne à ce niveau la masse cérébrale par un mouvement rapide de va et vient. On choisit pour cette opération un instrument mousse, afin de léser le moins possible de vaisseaux importants. On évacue alors rapidement, par les orifices de trépanation, la matière cérébrale, que l'on remplace par un tamponnement d'ouate modérément serré. Il nous a paru que cette opération constituait un traumatisme moins grand que celui qui résulterait d'une ablation plus large de la calotte cranienne donnant accès plus facilement à la région du 4e ventricule.

Les animaux ainsi opérés ont une pression sanguine inférieure à la normale et un pouls ralenti, signes d'une excitation permanente des vagues, dont il faudra tenir compte dans la suite.

Si l'on pratique l'échaudement, on voit se dérouler les mêmes phénomènes graphiques que ceux qui se passent chez l'animal intact, sauf pourtant certaines variations dues à l'excitation permanente des pneumogastriques.

On remarque d'abord l'absence du ralentissement initial du pouls, celui-ci étant très lent avant la brûlure; le pouls s'accélère avec la hausse de pression, sans atteindre cependant le nombre de pulsations que l'on comptait avant l'ablation du cerveau (VII), l'excitation accélératrice ne parvient pas à vaincre l'excitation continue des centres modérateurs; et bientôt elle cède la place à la parésie et le pouls se ralentit légèrement.

Il est facile de montrer qu'ici l'excitation permanente du centre

modérateur domine la scène et influe sur les modifications du pouls; la section des pneumogastriques porte le nombre des battements cardiaques de 2 à 19 pendant que le manomètre remonte brusquement.

Du côté de la pression, la hausse initiale n'est pas aussi marquée que chez les chiens normaux.

Du côté de la respiration, la dyspnée de chaleur se montre encore avec les mêmes caractères que nous lui avons décrit plus haut.

Ces expériences démontrent donc bien l'origine bulbaire des troubles dont nous avons parlé jusqu'à présent.

Nous avons voulu enfin enrayer l'influence que peut avoir l'élément *douleur* sur la production des troubles circulatoires et respiratoires.

Si l'on se borne à sectionner la moëlle, comme l'ont fait SONNENBURG, LESSER et d'autres, on supprime non seulement toute sensation douloureuse, lorsque l'on provoque une brûlure de la région située en dessous de la section, mais aussi toute excitation centripète quelconque — excitation thermique dans le cas présent; — de même si l'on pratique la section des nerfs sensitifs de la région qui doit être échaudée.

Force nous est donc de recourir à l'anesthésie pour supprimer la conduction douloureuse.

L'idéal serait évidemment une anesthésie locale suffisamment profonde; malheureusement aucune des méthodes connues ne permet d'obtenir une insensibilité assez grande, une disparition absolument complète des sensations douloureuses, qui sont d'une intensité extraordinaire. Nous avons, dans cet ordre d'idées, essayé les injections sous-cutanées de chlorhydrate de cocaïne, ou d'eucaïne β qui ne nous ont donné aucune satisfaction. Nous avons expérimenté également les procédés plus nouveaux de la cocaïne en injection intrarachidienne (BIER(1), TUFFIER(2), etc.) ou épidurale (CATHELIN(3)) suivie de la brûlure du train postérieur; dans ces cas non plus, malgré la disparition de la douleur au pincement, à la piqûre, à la coupure, des téguments et des tissus profonds, nous n'avons pu obtenir l'abolition totale, absolue de la douleur de l'échaudement. Les graphiques que nous avons pris pendant ces diverses expériences sont absolument superposables à ceux que nous obtenons chez l'animal intact; nous en donnons un exemple dans le protocole suivant. (VIII.)

(1) BIER. (Presse médicale, 1901, n° 34) affirme que la sensibilité thermique disparait avec la sensibilité tactile, après la sensibilité douloureuse.

(2) TUFFIER : Presse médicale, 1901, n° 33.

(3) CATHELIN : Presse médicale, 1901, n° 48 et Soc. Biologie, avril-mai, 1901.

TABLEAU VIII.

Chien, 13 kilogr., rachicocaïne, 0,01 gr.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
8 h. 02′	168	12	2
	170	10	1
	Brûlure du train postérieur (eau 99°) :		
	234	10	9
	231	21	10
8 h. 03′	216	27	11
	183	24	13
	180	25	4
	176	21	2
	176	16	2
	171	14	3
8 h. 04′	177	12	3
	174	12	0
20 heures après	74	24	5

Nous avons alors utilisé l'anesthésie générale par le chloroforme et la morphine associés, et nous sommes parvenus à une insensibilité suffisante, caractérisée par l'absence de cris, de mouvements de défense et de fuite. Mais pour obtenir ce résultat, il faut employer des doses considérables d'anesthésique et pousser la chloroformisation jusqu'à sa période ultime, celle qu'il serait dangereux de dépasser en même temps que de prolonger; c'est dire que l'on aboutit ainsi à une intoxication grave des centres nerveux, laquelle retentit naturellement sur le fonctionnement de ceux-ci, et sur leur façon de réagir vis-à-vis de l'agent thermique employé.

Le tableau suivant (IX) nous montre l'inscription d'un échaudement pendant une narcose chloroformique profonde, chez un animal morphiné au préalable.

TABLEAU IX.

Chien, 7 kilogr., morphine 0,12 ; chloroforme.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
4 h. 20′	174	14	1
	Brûlure 100° du tronc :		
4 h. 21′	184	16	10
	178	14	11
	176	12	10
	174	11	10
4 h. 22′	174	16	9
	172	24	9
	172	27	7
	176	27	7

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
	190	26	7
	192	27	7
4 h. 23′	190	24	5
	194	22	5
	194	19	3
	190	17	3
	190	16	3
	192	16	2
4 h. 24′	190	14	2
	188	14	3
	187	13	2
	184	13	2
	185	12	2
	186	11	2
4 h. 25′	184	12	2
	186	13	2
	184	12	1
	180	11	2
4 h. 26′	178	11	2

Ce tracé ne s'écarte des tracés de brûlure sans anesthésie que par la faible hausse de la pression sanguine, explicable par la diminution d'excitabilité des centres vaso-moteurs à la période ultime de la chloroformisation (1).

Les troubles apportés dans le fonctionnement des autres centres de la moëlle allongée ne sont pas modifiés, malgré l'absence de sensibilité à la douleur, malgré l'abolition des mouvements de défense.

Nous venons de montrer, en résumé, que lors d'une brûlure des téguments, il se produit des troubles extrêmement importants dans l'activité des centres bulbaires. Nous allons voir maintenant que ces troubles vont croissant après cette formidable excitation et qu'ils aboutissent à une déchéance profonde de l'activité de ces centres dont l'importance est cependant capitale pour le maintien de toutes les fonctions de l'organisme, en un mot, pour la vie..

(1) Voir CORIN : *Sur la physiologie des accidents produits par le chloroforme.* Annales de la Société de médicine légale de Belgique, octobre 1894.

II. Les fonctions bulbaires après la brûlure.

Si l'on reprend, chez les animaux échaudés depuis quelques heures, une inscription graphique de la respiration et du pouls carotidien, on constate bientôt que les suites de la brûlure varient, comme il fallait s'y attendre à priori, selon l'intensité de celle-ci.

Il arrive que une heure, déjà, après une brûlure légère (l'échaudement de l'extrémité des pattes postérieures, par exemple, chez un chien de forte taille), tout est rentré dans l'ordre; la respiration s'est calmée, la pression sanguine, primitivement descendue, est remontée progressivement à son niveau habituel, et le pouls a repris son allure normale. Cette suite de brûlure ne peut donc nous intéresser ici; nous aurons plus loin l'occasion de la retrouver au chapitre des altérations du sang chez les brûlés.

Mais envisageons le cas d'un échaudement intense et étendu, ayant amené des manifestations morbides immédiates très appréciables. L'expérience X nous donne un exemple de celles-ci; l'inscription commencée pendant la brûlure, a été continuée le lendemain, 17 heures après.

Le fait le plus saillant dans la partie du tracé pris 17 heures après la brûlure, est l'accélération considérable du pouls. Alors qu'avant la brûlure, le cœur fournissait 25 pulsations en 10″ (soit 150 à la minute), 17 heures après la brûlure il en donne 36 (soit 216 à la minute); la pression sanguine qui était avant la brûlure de 150 millimètres de mercure n'est plus maintenant que de 71 millim.

La respiration est très superficielle, et légèrement ralentie (24 au lieu de 30 par minute).

TABLEAU X.

Chien, 7 kilogr., chloroforme.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
Avant le chloroforme :			
4 h. 30′	150	25	5
Chloroforme :			
4 h. 50′	67	19	7
Brûlure à l'eau à 95° du ventre et des cuisses :			
4 h. 55′	67	19	16
	75	23	20
	89	27	18
4 h. 56′	99	29	19
	101	29	18
	101	29	19
	101	29	20
4 h. 57′	99	28	22
4 h. 58′	114	28	23

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
4 h. 59'	105	24	17
5 h.	101	24	17
5 h. 01'	97	22	15
5 h. 21'	86	21	7
5 h. 31'	82	18	5
17 heures après	71	36	4

Considérons le tableau de l'expérience VIII que nous avons continuée 20 heures après une brûlure grave. Nous y voyons qu'après ce temps, la pression sanguine tombe de 168 millimètres à 74; le pouls, de 60 à 72 qu'il était avant l'échaudement est maintenant à 144.

Le phénomène le plus saillant est donc à côté de la chute de pression, l'accélération des battements du cœur qui s'accompagne d'une diminution très marquée de l'amplitude des pulsations.

Cette tachycardie est un fait régulier à la suite des brûlures graves; elle a été signalée, de tous temps et considérée — avec raison — comme d'un pronostic défavorable.

Quant à son interprétation, il faut ici encore admettre une diminution de l'action tonique du pneumogastrique.

Quel était l'état des centres bulbaires d'un animal échaudé depuis peu? C'est, comme nous l'avons vu, un état de dépression, de parésie du centre vaso-moteur (baisse de pression) et des centres régulateurs du cœur (vague et accélérateur).

Il nous sera facile de montrer expérimentalement que cet état ne fait que s'accentuer, dans le cas de brûlure grave qui nous occupe, et qu'il aboutit à une paralysie complète des fonctions.

Du côté de l'activité du pneumogastrique, plusieurs points intéressants se montrent à cette période.

Le graphique de l'expérience X présente cette particularité, que nous avons retrouvée souvent, que 20 heures après la brûlure, la formule des variations respiratoires du système cardiaque est renversée.

On sait que, chez un chien intact, respirant normalement, il y a une discordance absolue entre les variations de la pression carotidienne et respiratoire; la pression artérielle monte pendant l'inspiration, c'est-à-dire au moment où elle baisse dans les voies respiratoires (EINBRODT); pendant l'expiration au contraire, elle descend dans la carotide. LÉON FRÉDÉRICQ(1)

(1) L. FRÉDÉRICQ : *Contributions à l'étude de la fièvre traumatique chez le chien*. Académie de Méd. de Belgique, vol. XVI, p. 106, 1882.

a montré que l'agent principal de la hausse de la pression artérielle pendant la phase inspiratoire, était l'accélération des pulsations cardiaques, et qu'il suffit de supprimer l'inégalité respiratoire du rythme cardiaque pour faire disparaître cette discordance entre les pressions artérielle et pleurale ; on obtient ce résultat en paralysant les terminaisons cardiaques du pneumogastrique (empoisonnement par l'atropine) ou le centre modérateur lui-même (fièvre(1), saignée abondante(2)).

Dans ces conditions, la pression carotidienne baisse dans l'inspiration. G. ANSIAUX(3) a signalé le même phénomène dans la mort par le froid. POLIS(4) l'a trouvé également dans le stade clinique de la commotion cérébrale, et l'attribue à ce que, dans la commotion, les liens physiologiques qui unissent les divers centres de la moëlle allongée sont rompus. Il n'y avait, dans ce cas-ci, pas d'altération du tonus du vague. Quoiqu'il en soit la formule normale des variations respiratoires du rythme cardiaque étant renversée, on se trouve dans la même condition que chez le lapin, où il n'existe pas de tonus du pneumogastrique, la section de celui-ci n'entraînerait aucune accélération du pouls.

Dans notre graphique, ce renversement est manifeste. Quant au nombre de pulsations, il est le plus souvent égal dans les 2 phases respiratoires.

Ce phénomène est, dans la suite de brûlure, un phénomène tardif. Il est évidemment l'indice d'un état paralytique avancé du centre modérateur.

Ce qui le prouve encore, c'est qu'à ce moment la section des 2 vagues n'a plus d'influence sur le rythme du cœur.

Le graphique XI (voir la planche à la fin du mémoire, fig. III,) montre l'effet de cette section, 18 heures après une brûlure très étendue (face ventrale du tronc et pattes postérieures) chez un chien de 13 kilogr., non anesthésié. Il y a, ici encore, renversement du type des variations respiratoires du pouls. Au moment de la section des 2 pneumogastriques cervicaux, la pression monte dans la carotide, mais sans s'accompagner de modification, spécialement d'accélération du rythme cardiaque. La hausse de pression qui se produit ici doit, sans aucun doute, être attribuée à l'irritation traumatique des fibres centripètes des vagues, produisant une

(1) L. FRÉDÉRICQ : Loc. cit.

(2) L. FRÉDÉRICQ : *De l'action physiologique des soustractions sanguines.* Acad. de méd. de Belgique. Mémoires couronnés, 1886.

(3) G. ANSIAUX : *La mort par le refroidissement.* Archives de Biologie, 1890, T. X, p. 151.

(4) POLIS : *Recherches expérimentales sur la commotion cérébrale.* Revue de chirurgie, avril et août 1894.

légère et courte excitation du centre vaso-constricteur. Il se fait en même temps une excitation du centre respiratoire, d'où légère accélération des mouvements thoraciques.

Qu'à ce moment les terminaisons périphériques, cardiaques, des vagues soient paralysées, c'est ce que démontre la suite du même tracé, où nous avons excité le bout périphérique par des courants d'induction de la bobine de DUBOIS-REYMOND; la tétanisation des fibres centrifuges ne donne rien au point de vue du rythme du cœur (le passage du courant est indiqué par un signal électrique de MARCEL DEPREZ, intercalé dans le circuit primaire).

Ce tracé montre donc ce fait important, que 18 heures après une brûlure grave, les cellules nerveuses du centre du vague cardiaque, de même que leurs fibres centrifuges n'ont plus d'action sur le cœur, leur action tonique périodique est supprimée, et leur excitation par un courant faradique n'est suivie d'aucun résultat.

Mais le pneumogastrique contient en outre des fibres centripètes, qui, dans l'expérience précédente, avaient conservé une certaine excitabilité; ces fibres centripètes des vagues proviennent des poumons. Ce sont des fibres d'inspiration et d'expiration. A l'état normal, si l'on électrise par le courant induit le bout central du pneumogastrique, qui est en rapport avec la moëlle allongée, on provoque une stimulation des centres d'inspiration, soit une simple accélération des mouvements, soit un véritable tétanos du diaphragme.

Les fibres d'expiration sont moins nombreuses et leur action est moins puissante; pour faire apparaître leur fonctionnement et provoquer par la faradisation du bout central un arrêt expiratoire, il faut masquer celui des premières. LÉON FRÉDÉRICQ (1) a montré que l'intoxication par le chloral et l'acide carbonique jouit de cette propriété de paralyser les fibres d'inspiration (2).

HENRIJEAN (3) et d'autres, ont démontré par l'ablation des hémisphères que ceux-ci n'interviennent pour rien dans les effets de l'intoxication chloralique. FRÉDÉRICQ a obtenu le même résultat par le refroidissement

---

(1) L. FRÉDÉRICQ : *Sur la théorie de l'innervation respiratoire.* Bull. Acad. royal de Belg., 2e série, T. XLVII, no 4, 1879.

(2) L. FRÉDÉRICQ : *Excitations du pneumogastrique chez le lapin empoisonné par CO^2.* (Travaux du laboratoire, Tome I.) (Confirmé par WAGNER et LANGENDORFF.)

(3) HENRIJEAN : *Sur les effets respiratoires de l'excitation du pneumogastrique.* Arch. de Biol., T. VIII.

local de la moëlle allongée(1). ANSIAUX(2) a vu l'arrêt respiratoire se produire à une période avancée d'un refroidissement général mortel. G. CORIN (3) a trouvé que toute une série de substances jouissent de la même propriété que le chloral : pyridine, paraldéhyde, croton-chloral, chloralamide, méthane, alcool éthylique, toutes substances narcotiques données à des doses toxiques, et amenant les modifications profondes dans la vitalité du bulbe. POLIS(4) enfin a obtenu l'arrêt respiratoire au stade clinique de la commotion cérébrale.

Cela étant, rien de surprenant que nous observions le même phénomène plusieurs heures après la brûlure, dans cette période de dépression profonde devenant rapidement mortelle.

Le graphique XII de la planche (fig. IV) nous en donne un exemple. Afin d'éviter l'objection que l'on pourrait nous faire, se fondant sur les observations de WEDENSKY (d'après lesquelles les effets d'une courte tétanisation du vague différent suivant que l'excitation se produit au début d'une inspiration (diminution de profondeur de l'inspiration), ou d'une expiration (effet d'expiration) nous avons lancé le courant induit soit au début d'une phase expiratoire (I—II), soit d'une phase expiratoire (III), l'effet a toujours été le même dans les 2 cas et tous les tracés pris 20 heures environ après une brûlure grave montrent la constance du phénomène.

Tous ces faits que nous venons de signaler, (diminution ou abolition du tonus du vague, absence d'excitabilité de ses fibres cardiaques, renversement de son influence sur les battements du cœur, paralysie de ses fibres centripètes inspiratoires), montrent que dans les suites de brûlure grave, le pneumogastrique et son centre bulbaire se trouvent dans un état de dépression profonde, voisin de la paralysie la plus complète.

Le centre-vaso-moteur, de son côté, n'est pas moins atteint. La baisse de pression, parfois énorme, que l'on constate déjà le lendemain d'une brûlure étendue, en est un signe évident.

Nous voyons, dans l'expérience IX, par exemple, la pression moyenne tomber, de 170 millim. avant la brûlure, à 74 millim. 20 heures après. Cette baisse de pression est le résultat d'une vaso-dilatation généralisée ; les

---

(1) L. FRÉDÉRICQ : *Excitation du pneumogastrique chez les animaux à bulbe refroidi.* Arch. für Physiol., 1883, suppl. Hft., p. 59.

(2) G. ANSIAUX : Loco cit., 4. 43.

(3) G. CORIN : *Contributions à l'étude des fonctions respiratoires du nerf vague.* Bull. Acad. royal de Belg., 1891, 3e série.

(4) Loco cit, p. 43.

caractères du pouls (mou, dépressible) sont encore un signe extérieur de l'hypotension artérielle.

La façon dont un animal, brûlé depuis plusieurs heures se comporte vis-à-vis de l'asphyxie, montre expérimentalement l'état de déchéance du centre vaso-moteur.

Le tableau XIII reproduit les phénomènes, graphiques de l'asphyxie vulgaire — par occlusion de la trachée — chez un chien normal.

TABLEAU XIII.

Chien de 10 kilogr.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
3 h.	119	21	1
	Occlusion de la trachée :		
3 h. 01′	123	21	0
	154	21	1
	191	15	1
	205	20	2
	202	19	2
	216	20	2
3 h. 02′	205	19	3
	193	17	4
	205	21	2
	190	21	1
	190	20	0
	170	20	0
	153	20	1
3 h. 03′	138	20	1
	125	20	2
	110	19	0
	96	19	0
	80	15	0
	68	14	0
3 h. 04′	57	14	0
	48	15	0
	39	15	0
	34	15	0
	26	15	0
	20	13	0
	11	12	0
3 h. 05′	11	12	0
	0	0	0

Les troubles de l'asphyxie débutent chez celui-ci par un stade de convulsions; il y a propagation des secousses respiratoires à tous les

muscles du corps; au bout d'un certain temps (1 à 1 1/2 minute) les mouvements thoraciques se calment, deviennent de plus en plus superficiels et s'arrêtent, 2 à 3 minutes avant l'arrêt du cœur.

Du côté de la circulation, la pression artérielle s'élève brusquement (excitation du centre vaso-moteur) pour redescendre régulièrement depuis le moment de l'arrêt respiratoire jusqu'à la mort (paralysie progressive du centre vaso-moteur). Le centre du nerf vague est de même excité (TRAUBE), puis paralysé, comme celui des accélérateurs, d'où ralentissement ou accélération du cœur — suivant la prédominance de l'excitation d'un des 2 centres sur l'autre — influençant la marche de la pression sanguine.

Bien différents sont les phénomènes de l'asphyxie dans un organisme modifié au point de vue bulbaire par une brûlure grave. Dans les stades les plus avancés des suites de la brûlure, la fermeture de la trachée ne produit plus aucune modification dans le fonctionnement des centres. La pression sanguine baisse graduellement, sans présenter la hausse initiale ordinaire. Dans les périodes moins avancées, on obtient des phénomènes intermédiaires. Le diagramme XIV (fig. V) donne le tracé de l'asphyxie vulgaire chez un chien brûlé gravement depuis 26 heures.

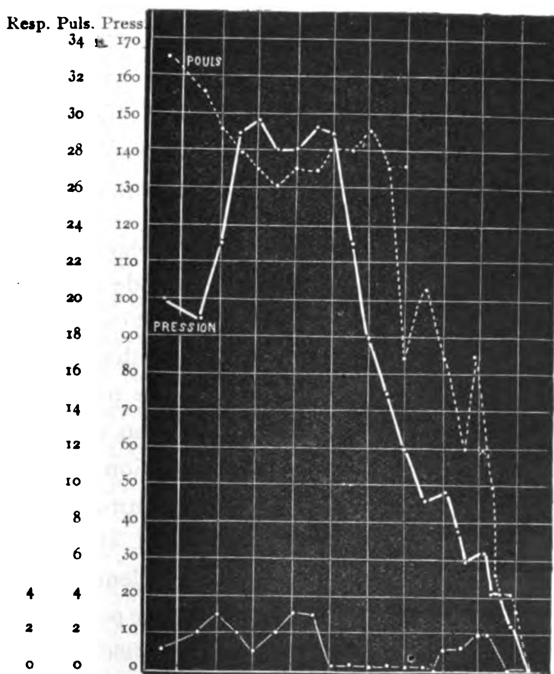


Figure V (Expérience XIV). — Phénomènes graphiques de l'asphyxie chez un chien brûlé depuis 26 heures.

TABLEAU XIV.

Chien, 14 kilogr., brûlé 26 heures auparavant.

Temps	Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
6 h	100	33	1
	Occlusion de la trachée :		
6 h. 01′	96	31	2
	116	29	3
	147	28	2
	149	27	1
	140	26	2
6 h. 02′	140	27	3
	147	27	3
	146	28	0
	114	28	0
	90	29	0
	75	27	0
6 h. 3′	60	17	0
	46	21	0
	48	11	0
	38	12	0
	30	17	1
	32	10	1
6 h. 04′	33	5	1
	21	4	2
	21	4	2
	14	3	0
	Mort 0	0	0

Ce tracé montre les particularités suivantes :

Du côté de la respiration, tout se borne à une légère accélération, pendant la première période, celle qui représente le stade de convulsions. Les convulsions font complètement défaut; dans l'état où se trouvent les centres bulbaires, ils ont perdu assez de leur excitabilité pour ne plus réagir vis-à-vis de la privation subite d'oxygène, et ne transmettent plus aux centres moteurs l'excitation nécessaire à leur mise en action.

Du côté des effets vasculaires, la hausse de pression d'origine vaso-constrictive est beaucoup moins marquée qu'à l'état normal ; de plus, elle n'est pas brusque, complète, dès les premiers instants, elle n'atteint son maximum qu'au bout de 1/2 minute, et de là redescend lentement jusqu'au moment où la respiration s'arrête, point à partir duquel elle précipite sa chute.

Quant à l'activité cardiaque, elle n'est guère modifiée au début; tout au plus aperçoit-on un très faible ralentissement du pouls (excitation légère du pneumogastrique) jusqu'à ce que la baisse de la tonicité vasculaire

entrave le jeu de l'organe central et amène son arrêt définitif. Dans les expériences d'asphyxie pratiquées peu de temps avant la mort, chez les chiens brûlés, nous n'avons pas trouvé d'ecchymoses sous-pleurales récentes; dans d'autres plus précoces, celles-ci étaient très nombreuses. Nous reviendrons sur ce point au chapitre des altérations du sang chez les brûlés.

La durée totale, de l'occlusion trachéale à la mort du cœur, est ici de 3 1/2 minutes.

De ce tracé se dégagent les conclusions suivantes : excitabilité moindre des centres vaso-moteur et respiratoire, parésie du centre du pneumogastrique, affaiblissement ou même abolition des excitations transmises aux centres moteurs présidant aux convulsions.

Il est semblable au tracé de l'asphyxie dans l'intoxication par l'alcool (1), le chloroforme, ou le chloral, dans la commotion cérébrale profonde (Polis (2)), en un mot, dans les états de dépression intense de la vitalité de la moëlle allongée.

Après avoir étudié l'activité des centres du cœur et des vaisseaux, il nous reste à voir ce qui se passe du côté du centre respiratoire. Les expériences d'asphyxie chez les chiens brûlés démontrent qu'après un certain nombre d'heures, ce centre perd une bonne partie de son excitabilité. L'amplitude des mouvements est d'ordinaire diminuée; ils deviennent superficiels; au point de vue du rythme, l'inspiration se prolonge, l'expiration se fait brève et forcée. D'après Küss (3) la respiration ne pourrait conserver son ampleur et son intensité normales que grâce à l'intervention de la volonté, parce que, d'après lui, la source cutanée du réflexe respiratoire a été supprimée et que l'action du nerf vague est devenue insuffisante pour provoquer l'action du système nerveux central.

Si ingénieuse que soit cette théorie qui attribue une importance capitale à la suppression des réflexes cutanés, tout ce que nous venons de voir des fonctions des centres respiratoires après la brûlure permet d'affirmer que la suppression de ces réflexes ne suffit pas à expliquer les phénomènes observés, dont la cause doit être cherchée dans une lésion centrale (4). Si

(1) Leontjew : *Ueber den Einfluss gewisser substanzen auf den verlauf der Erstickungstodes.* Virch. Jahrb., 1888, p. 423.

(2) Loco cit., p. 44.

(3) Küss et Duval : Cours de physiologie, p. 475.

(4) Quant à la suppression des reflexes cutanés, on ne peut guère en nier l'existence. Rappelons à ce propos que l'on signalé à la suite de brûlures graves, de l'anesthésie de la peau et des nerfs sensibles, et même des troubles moteurs (hemiplégie). (Duret. Gazette médicale, 26 janv. 1876.)

d'autre part, on admet avec la plupart des physiologistes que le réflexe respiratoire peut se passer jusqu'à un certain point du concours des excitations cutanées et fonctionne assez longtemps aux dépens du réflexe des pneumogastriques, les troubles apportés par la brûlure dans la production de celui-ci expliquent suffisamment les modifications d'amplitude et de rythme observés.

Si enfin, pour résumer en une expérience démonstrative, l'état fonctionnel du bulbe que noùs nous sommes efforcés d'analyser pas à pas, nous échaudons un animal qui l'a été déjà plusieurs heures auparavant, nous nous apercevons que cet état est tel, que l'irritation extraordinaire qui a été capable de l'engendrer une première fois, n'est pour ainsi dire plus assez puissante pour réveiller les centres de la moëlle allongée de leur torpeur profonde, de leur paralysie croissante dont l'aboutissant rapide est la mort.

L'expérience suivante, XV, faite chez un lapin non anesthésié, 6 heures seulement après une première brûlure à l'eau bouillante des pattes postérieures et du bas-ventre, donne un tracé qui est une reproduction minuscule du tracé du premier échaudement; il se résume en ces 2 caractères: abolition de l'action du centre du vague, énorme dépression de l'activité des autres centres du bulbe.

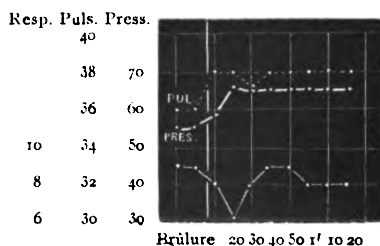


Figure VI. — 2e échaudement chez le lapin, 6 heures après un 1er.

TABLEAU XV.

Lapin, 3 kilogr., 6 heures après une brûlure à l'eau bouillante du train postérieur. Sonde aesoph.

Pression sanguine en millim.	Pulsations en 10 sec.	Respirations en 10 sec.
56	36	9
56	36	9
Brûlure (eau 98°) thorax et dos :		
59	36	8
68	36	8
67	38	6
66	38	8
66	37	9
66	38	9
66	38	8
66	38	8

CONCLUSIONS DE NOS RECHERCHES GRAPHIQUES.

De tout ce que nous venons de voir, il résulte qu'à la suite de brûlures graves, il s'installe dans l'organisme atteint, un processus de paralysie ou de destruction fonctionnelle de la moëlle allongée, caractérisé par une disparition de l'excitabilité des fibres nerveuses en relation avec elle et du tonus des fibres centrifuges, processus aboutissant à une terminaison fatale. Ces troubles si intenses sont le point de départ d'un complexus symptomatique spécial, qui a été connu et décrit depuis longtemps et auquel on a donné dans les temps modernes le nom de *shock*. Nous avons vu plus haut, que nombre d'observateurs l'ont incriminé dans le cas de mort rapide alors que les premiers (DUPUYTREN, DUCURON) mettent seule en cause la douleur violente ressentie; d'autres parlent d'ébranlement, de choc du système nerveux, qu'ils rattachent néanmoins à la souffrance du brûlé.

Nos expériences d'échaudement sur les animaux anesthésiés tendent à montrer cependant que la douleur n'intervient pas seule dans la production du shock de la brûlure, mais qu'il faut réserver un rôle, plus important peut-être encore, à la sensibilité thermique. Nous ne croyons pas que dans le cas qui nous occupe, celle-ci ne soit qu'une « forme de l'excitation douloureuse » et nous préférons admettre, sur la foi de nos recherches exposées plus haut, une différenciation plus nette des deux ordres de sensibilité.

Nos animaux morphinés, échaudés, en pleine anesthésie chloroformique, ne se différenciaient en rien, au point de vue de la gravité des suites de l'opération, de ceux qui avaient été brûlés dans toute la plénitude de leur sensibilité douloureuse; les phénomènes initiaux, seuls, étaient influencés dans une certaine mesure par l'action du narcotique sur les centres nerveux.

Il est facile de nous objecter que l'action déprimante du chloroforme — poussée très loin dans nos essais — s'est ajoutée à l'action de la brûlure pour épuiser le système nerveux des animaux. Or, c'est reconnaître là, une importance tout à fait spéciale aux sensations thermiques dont l'animal n'a pas eu conscience et qu'il n'a pas ressenties comme douloureuses, car la chloroformisation seule ne produit en aucun cas des troubles analogues à ceux que nous avons décrits.

Il existe donc un shock de brûlure chez les animaux anesthésiés.

Ce fait, du reste, n'a rien d'extraordinaire; on connait depuis longtemps le shock traumatique, nom sous lequel on a considéré pendant longtemps tous les états caractérisés par l'annihilation de certaines fonctions du

système nerveux, mais qu'il faut réserver(1) au retentissement sur celui-ci d'un ébranlement des nerfs sensitifs, conservant aux effets de l'irritation directe de ces centres, la dénomination de commotion cérébrale.

Ce shock traumatique qui présente les plus grandes analogies avec cette dernière au point de vue symptomatique, se produit dans les excitations les plus diverses de la sensibilité périphérique. Citons ici le shock expérimental produit par l'électrisation du bout central du nerf vague (2), le shock chirurgical consécutif aux opérations sur les os (PIROGOFF, JORDAN, etc.), sur le péritoine (GOLTZ, BROWN-SÉQUARD, TARCHANOFF, RICHET (3)), le shock dû aux traumatismes viscéraux (LONGMORE, BRYANT, LEWISSON, SIMIANOWSKY (4), etc.), ou enfin aux excitations cutanées; rappelons à ce sujet les recherches de ROGER, dont nous avons parlé plus haut, sur les effets de l'application du chloroforme, de chloral et d'eau placée sur la peau (5).

BROWN-SÉQUARD, à qui l'on doit d'intéressantes recherches sur l'inhibition, affirme que le shock, caractérisé par l'arrêt des échanges organiques, est un phénomène actif, dû à une inhibition réflexe des centres bulbaires, et non à une dépression paralytique de ceux-ci.

Que cette théorie puisse s'appliquer au shock suraigu mortel en quelques heures, c'est ce que l'on admet généralement. Mais dans le complexus morbide que nous avons envisagé, et que nous pourrions dénommer un « shock ralenti » les signes passifs de la paralysie bulbaire paraissent trop évidents et permettent de distinguer ce dernier état de tous ceux — et ils sont nombreux — que l'on a envisagés jusqu'à présent sous le nom générique et un peu vague de shock nerveux.

Ce shock suraigu peut être produit expérimentalement chez les animaux très sensibles — comme le lapin — par l'action d'un échaudement très intense et très étendu; on peut dans ces conditions voir la mort survenir immédiatement ou quelques minutes après, et l'on peut constater cette teinte rouge vif du sang veineux, sur laquelle ROGER attire l'attention, en la considérant comme caractéristique d'un arrêt instantané des échanges nutritifs.

Mais à part ces cas, qui peuvent naturellement se présenter chez l'homme, dans des conditions toutes spéciales, l'arrêt des échanges ne s'est

(1) POLIS : Loc. cit., p. 130.

(2) LAFFONT : Soc. de Biol., 1886, p. 141.

(3) Voir PIÉCHAUD : Thèse d'agrégation, Paris, 1880.

(4) Voir ROGER : Arch. de Physiol., 1893, p. 584.

(5) Voir ROGER : Loco cit., p. 17.

jamais marqué dans nos expériences précédentes, par un phénomène aussi saillant; quelques heures après la brûlure, le sang étant au contraire, même dans les artères, d'une teinte foncée, ce qui est dû, comme nous le montrerons plus loin, aux altérations propres du fluide sanguin; c'est un fait que nous avons constaté d'une façon constante, et qui frappe l'attention lorsqu'on ne le recherche pas.

Le shock, en un mot, que nous avons obtenu, se rapproche plutôt de celui de SONNENBURG que du choc nerveux des auteurs français.

Les symptômes — apathie, somnolence, indifférence au milieu extérieur — se rattachent tous à une diminution de l'excitabilité réflexe : les animaux sont comme sous l'influence d'un narcotique. Les sensations sont en grande partie abolies; la faim est disparue, et c'est à peine si le brûlé éprouve quelque soif.

A ces signes s'est ajoutée « l'hypothermie des brûlés » que nous examinerons de plus près.

Mais alors que pour SONNENBURG la paralysie vasculaire était seule en cause, nos recherches montrent que, vraisemblablement, toutes les fonctions vitales sont atteintes à la fois et toutes primitivement.

Mais il faut ici se poser une question importante : Ce processus de paralysie de la moëlle allongée est-il purement fonctionnel, et ne repose-t-il sur aucun substratum anatomo-pathologique?

Peu d'auteurs se sont occupés des lésions nerveuses que l'on peut rencontrer après la brûlure. Si l'anatomie pathologique des autres organes des brûlés possède déjà une littérature volumineuse, par contre celle des centres nerveux est une question encore neuve.

Nous ne considérons pas, en effet, comme suffisantes les observations de MIRTO (1) qui s'est, du reste placé dans des conditions défavorables pour cette étude, au point de vue qui nous occupe. Cet auteur a recherché, en effet, les modifications histologiques dans 2 séries d'échaudements : les uns très intenses de toute la surface du corps, amenant par un choc extraordinaire — choc de ROGER et de BROWN-SÉQUARD, dont il a été question plus haut à propos du lapin — la mort presque subite de l'animal — en moins de 1/2 heure dans tous les cas —; les autres très limités permettant aux animaux brûlés une survie de 7 à 10 jours.

Ces 2 délais extrêmes excluent la possibilité de la production du shock ralenti dont il est exclusivement question jusqu'ici. Ces expériences ne peuvent donc nous éclairer.

---

(1) MIRTO : *Sulle alterazioni del sistema nervoso, nella morte consecutiva alle estese scottature cutanee.* Giornale di Medicina legale, 1899, p. 241.

Remarquons cependant, à ce propos, que les résultats obtenus par cet auteur, paraissent au moins inattendus. Dans la première série de brûlures — pour ainsi dire foudroyantes — l'examen histologique (liquide de MÜLLER, méthode de MARCHI et de GOLGI) lui montre dans les cellules de la moëlle allongée et de la protubérance, le corps cellulaire finement granuleux présentant l'aspect de la nécrose de coagulation (désagrégation granuleuse de NISSL, chromatolyse), le noyau montre des contours indistincts et se confond avec le protoplasme cellulaire; les prolongements protoplasmiques ont une striation très peu apparente.

Les cellules de l'écorce cérébrale, de même que celles des ganglions spinaux et les cellules cérébelleuses de PURKINJÉ présentent un aspect analogue; dans celles-ci, la substance chromatique se trouve répartie à l'un des pôles de la cellule, fait comparable au « cantonnement de la substance chromatique » décrite par CORRADO (1), dans la mort par le courant électrique.

Ces constatations qui, du reste, demandent confirmation, s'expliqueraient dans ce cas, par la violence de l'irritation cutanée.

L'examen microscopique pratiqué dans la deuxième série d'échaudements, montre des désordres plus étendus de presque tout l'axe cérébro-spinal, et consistant dans les troubles propres à la dégénérescence atrophique des fibres nerveuses et à une sorte de tuméfaction trouble des éléments cellulaires. Ici, d'autres facteurs que le shock sont intervenus (survie de 7 à 10 jours) et nous ne pouvons utiliser les observations qui précèdent.

Un autre observateur italien, PARASCANDOLO (2), défenseur de la théorie de la mort par intoxication ptomaïnique, a trouvé chez des chiens morts 4 à 5 jours après une brûlure — par l'eau, la térébenthine ou l'huile bouillante — des altérations dégénératrices des fibres de la moëlle épinière et de la chromatolyse des cellules des centres nerveux; ces altérations n'ont rien de pathognomonique, et sont comparables à celles que divers auteurs ont signalées dans les maladies infectieuses.

Cet auteur n'a malheureusement pas examiné les centres de chiens morts plus tôt après la brûlure, avant que les complications — infectieuses ou autres — aient eu le temps de débuter. Pour ses lapins survivant de 6 à 9 jours, ces cas excluent à priori toute hypothèse de shock. D'autres observateurs (GOLDSCHEIDER et FLATAU, LUGARO) ont trouvé des altérations

---

(1) CORRADO : *Alterazioni delle cellule nervose nella morte per elettricità.* Annali di nevrologia. Anno XVI, fasc. VI.

(2) PARASCANDOLO : *Les altérations du système nerveux dans les brûlures.* Arch. de Physiol. 1898, p. 715.

histologiques analogues dans le système nerveux d'animaux soumis à un échauffement graduel dans un thermostat. Ces conditions d'expérience ne peuvent ici non plus, être comparées aux nôtres; nous n'insisterons donc pas sur les résultats qu'ils ont obtenu.

Quant à nous, l'examen histologique du bulbe chez les animaux en état de shock, ne nous a pas donné de résultats suffisamment caractéristiques pour nous permettre d'en tirer des conclusions générales. Il s'en faut en effet, que les altérations que l'on rencontre puissent être toujours considérées comme le résultat de cette cause morbide principale à l'exclusion des autres processus qui se passent dans l'organisme, qu'ils soient primitifs ou secondaires. Nous pensons qu'il faut être très réservé dans l'interprétation de lésions que l'on peut découvrir dans la plupart des états pathologiques. Nous ne connaissons pas davantage les lésions de la commotion cérébrale. En dehors des cas où elles font complètement défaut *(reine-commotion)* (1), on a signalé de divers côtés des lésions portant surtout sur l'appareil vasculaire (apoplexies capillaires de ROKITANSKY et LAUGIER (2), hémorrhagies traumatiques de DURET (3), apoplexies (tardives) traumatiques de BOLLINGER (4), sur lesquelles l'accord est loin d'être fait. Ces lésions vasculaires semblent bien, quant à elles, faire complètement défaut dans l'état de shock.

III. — Etude de la nutrition chez les brûlés.

§ I. ECHANGES NUTRITIFS.

D'après ce que nous avons vu dans le chapitre précédent, la brûlure peut entraîner une mort immédiate — cas rares — par un shock suraigu, ou permettre une survie dont la durée est variable. Dans les conditions où nous nous sommes placés pour l'étude graphique, les animaux succombaient dans un délai allant de 6 à 48 heures — le lapin résistant beaucoup moins que le chien aux suites du shock. Mais il arrive fréquemment que ce délai soit retardé, et que le brûlé survive un nombre bien plus considérable de jours.

Il s'établit alors une lutte entre la résistance de ses fonctions vitales et les causes qui tendent à la diminuer — l'une de celles-ci est constituée par

(1) *Note sur la localisation de la commotion cérébrale.* Acad. des sciences, 1867.

(2) FISCHER, KOCH et FILEHNE, WITKOWSKY, etc.

(3) *Etude experim. et clin. sur les traum. cérébr.* Paris, 1878.

(4) *Ueber traumatische Spätapoplexie.* Festschrift zu VIRCHOW's 70 geburtstag II, p. 233. Cf. Gussenbauer (v. HOFFMANN-Lehrbuch der Gerichtl. med., 1889).

cet état de shock ralenti décrit plus haut, les autres sont de nature différente et seront exposées dans la suite. Il est dès lors intéressant de pénétrer dans l'intimité des réactions physico-chimiques, qui se passent dans son organisme, d'étudier les échanges nutritifs après la brûlure.

Pour ce faire, nous avons utilisé les méthodes permettant d'établir un bilan nutritif — dosage des éléments constitutifs des ingesta et des excreta — d'après les principes exposés par HENRIJEAN et CORIN (1).

Nous nous sommes servis exclusivement de chiens; les lapins présentant l'inconvénient signalé plus haut, de résister trop peu aux brûlures de moyenne intensité.

Chaque animal en expérience est comparé à un autre, servant de témoin, maintenu dans les mêmes conditions que le premier — au point de vue du régime — et conservé intact. Les chiens sont placés dans des cages spéciales permettant de recueillir, sans perte sensible, les urines et les fèces.

Le régime est composé de pain et de lait, en quantité calculée pour le maintien de l'équilibre nutritif.

Les urines sont examinées chaque jour au point de vue de la quantité, de la densité, de la réaction, et l'on y dose les chlorures, les phosphates et les matières azotées. Le dosage du chlore se fait à l'aide du nitrate d'argent avec, comme indicateur, le chromate potassique (MOHR); les phosphates sont titrés par le nitrate d'urane et le terme de la réaction marqué à la touche par le ferrocyanure de potassium ou la teinture de cochenille.

Quant à l'azote, nous dosons l'azote total par le procédé de KJELDAHL suivi de la décomposition du sulfate ammoniaque par l'hypobromite dans l'appareil de DUPRÉ.

L'urée s'évalue de même par ce dernier réactif après précipitation des autres corps azotés par l'acide phosphotungstique. Les corps alloxuriques (acide urique et bases aloxuriques réunis) sont dosés en bloc par l'oxydation, à l'hypobromite, du résidu urinaire, après précipitation de ces composés xanthiques par le nitrate d'argent. Nous avons, dans le début, dosé séparément l'acide urique par les procédés de LUDWIG-SALKOWSKY et de KRIEGER et WULF. Nous avons dû y renoncer dans la suite — malgré l'intérêt qui s'attache à la connaissance des proportions exactes d'acide vis-à-vis des bases xanthiques — à cause de la faible quantité d'urine dont nous disposions. Ces recherches mériteraient d'être faites chez d'autres

(1) HENRIJEAN et CORIN : a) *Recherches sur l'action physiol. et thérap. des iodures.* Arch. de Pharmacodynamie, 1896, vol. II. et b) *Quelques modifications des procédés applicables à l'étude des échanges nutritifs.* Id., 1899, vol. VI.

animaux de très forte taille, voire même chez l'homme — l'occasion nous a fait défaut de pouvoir exécuter ces dosages dans des conditions de précision suffisamment rigoureuse. La méthode de SALKOWSKY serait, nous semble-t-il, préférable, et en tous cas plus rapide.

Les matières fécales sont réunies par périodes de 3 jours, et analysées, après dessication, au point de vue du dosage de l'azote et des sels minéraux (chlorures, phosphates).

On établit, par l'addition de ces données, la valeur de l'excrétion journalière.

Les combustions respiratoires feront l'objet d'un chapitre spécial.

Quant au genre de brûlure employé, nous avons encore eu recours ici à l'échaudement par l'eau, pour les raisons que nous avons exposées antérieurement. Au début, nous avons, il est vrai, utilisé la brûlure par l'alcool, par le thermo-cautère, mais le résultat en est en tous points semblable à ceux que donne l'aspersion d'eau chaude.

Un des deux chiens en équilibre nutritif était donc soumis à un échaudement de moyenne intensité, les urines et les fèces émises au moment de l'excitation de la brûlure étaient réunies, pour l'analyse, aux excreta du matin du même jour; à partir de ce moment, ou bien l'animal brûlé était laissé systématiquement, de même que le témoin, en état d'inanition, ou bien on évaluait chaque jour la quantité d'aliments qu'il consommait, afin d'administrer le lendemain au chien témoin une ration égale. (L'anorexie est un symptôme fréquent chez les brûlés; elle est la règle chez ceux dont la survie ne doit être que de quelques jours.)

La détermination des variations quotidiennes de l'urine exige le plus souvent l'expression de la vessie, à cause de la paralysie vésicale qui ne tarde pas à se montrer; si l'on ne prend pas cette précaution, on s'expose à n'obtenir que des urines de regorgement, surtout dans la seconde moitié de la survie.

Nous ne donnerons pas ici la longue énumération de nos expériences. Chacun d'elles, du reste doit être, pour ainsi dire, interprétée isolément. Les conditions dans lesquelles se trouve, en effet, un organisme brûlé, sont extrêmement complexes. On verra par la suite combien les résultats varient avec les expérimentateurs, par suite évidemment de la diversité des conditions dans lesquelles les brûlés en expériences se trouvent placés. BOYER et GUINARD, ne disent-ils pas, en parlant de leurs résultats discordants (loc. cit. p. 144), que ceux-ci les engagent à être très réservés dans l'interprétation de faits qui pourraient varier « avec les conditions des malades? » A côté des effets du shock, d'autres causes pathogènes peuvent

intervenir, comme nous l'avons dit plus haut, et interviennent en réalité pour aggraver le tableau symptomatique.

Ces causes seront : ou bien des troubles digestifs(1) anorexie, vomissements, diarrhée — hémorrhagique(2) ou non — pouvant s'accompagner d'ulcérations duodénales (décrites en premier lieu par CURLING(3); des des troubles rénaux : anurie, hémoglobinurie, ou même de la néphrite (PONFICK(4), WERTHEIM, FRÄNKEL, etc.); des affections respiratoires : pneumonie (WILKS(5) pleurésie, etc.); ou enfin des troubles généraux tenant à l'infection septique des escharres — si difficiles à éviter chez les animaux de laboratoire — et aboutissant à une septicémie ou à une pyémie parfois très précoce. (LUSTGARTEN(6).)

A ces troubles, il faut ajouter les altérations physico-chimiques du sang et des parois vasculaires du territoire brûlé entrainant des thromboses, des embolies, des hydropisies localisées. Ainsi envisagé, l'organisme brûlé ne peut avoir, a priori, une nutrition identique dans tous les cas; c'est à cette conclusion qu'arrivent toutes les recherches de bilan nutritif que nous avons poursuivies. Nous en avons retiré, cependant la conviction que si l'on parvenait à déterminer exactement la part qui revient à telle ou telle altération anatomique ou fonctionnelle, à tel symptôme objectif ou subjectif, dans les variations quotidiennes des échanges, on arriverait à éclairer d'une vive lueur certains points obscurs de la pathologénie de la mort par brûlure(7).

Les circonstances ne nous ont pas permis de poursuivre jusqu'à présent nos investigations assez loin dans cette voie.

Quoiqu'il en soit, nous donnerons ici les résultats généraux que l'on peut attribuer au « shoc ralenti » d'une part, et d'autre part à cet ensemble de complications morbides surajoutées aux effets de celui-ci, et qui entraînent la mort dans un délai de quelques jours.

Un symptôme relativement fréquent dans les suites des brûlures est

---

(1) Attribués par certains auteurs (BERNARD, BARESSWILL) à une vicariance du tube digestif vis-à-vis des reins au point de vue de l'excrétion de l'urée.

(2) CUTHBERTSON : *A cas of ulceration of te duodenum after a burn*. (Med. Times 1867, p. 900).

(3) Med. Chir. transact (vol. 27, 1842, p. 260).

(4) Berlin. klin. Wochenschrift, 1876, p. 225.

(5) Guy's Hospital Report. (T. VI, 1860, p. 146.)

(6) New-York Record. 1891.

(7) La comparaison avec un animal témoin permet tout au plus, d'apprécier l'influence du régime.

l'*anurie*. Il se présente généralement immédiatement après et peut durer 24 à 48 heures. Cette anurie peut reconnaître différentes causes : on peut faire intervenir d'abord la chute de la pression sanguine générale. On sait, en effet, que la sécrétion urinaire diminue chaque fois que la pression artérielle baisse; elle cesse quand cette pression tombe en-dessous d'un certain chiffre — de 40 à 50 millim. de mercure; — mais d'autres facteurs peuvent intervenir, plus importants peut-être, dans la production de l'anurie : les altérations du liquide sanguin, dont il sera question plus loin, et d'autre part les troubles anatomiques du parenchyme rénal lui-même. Faut-il faire intervenir ici l'action inhibitrice exercée sur la sécrétion rénale par le pneumogastrique?

On sait, en effet actuellement, que le nerf vague contient des fibres centrifuges modératrices de la sécrétion rénale. Nous n'avons pas à discuter ici le mécanisme de l'activité de ces fibres; rappelons seulement que pour CORIN (1), cette action suspensive du vague serait de nature vaso-motrice, mais que d'après les recherches récentes d'ANTEN (2), il faudrait plutôt admettre une action directe sur l'élément sécréteur. Les faits d'anurie réflexe connus aujourd'hui (3), peuvent faire penser à cette hypothèse; nous n'avons, quant à nous, jamais observé cette anurie chez les chiens, brûlés après la section des nerfs vagues cervicaux, qui nous avaient servi à nos recherches graphiques. Y a-t-il là simple coïncidence, c'est ce que nous ne pourrions dire actuellement, l'anurie n'étant pas un symptome constant dans les suites de brûlure, même grave. Nous aurons, du reste, l'occasion de revenir sur ce sujet au chapitre des altérations du sang. Nous traiterons au même endroit de l'hématurie qu'on observe très souvent chez les brûlés, et qui, elle, parait bien dûe aux modifications physico-chimiques du fluide sanguin.

L'examen des chiffres du bilan nutritif des chiens brûlés morts dans les 24 heures. (Tableaux I et II) montre les particularités suivantes : une diminution dans la quantité absolue de tous les éléments de l'urine, quantité, azote totale, urée, corps alloxuriques, chlorures, phosphates :

L'urine émise le lendemain de la brûlure est en petite quantité sa concentration assez forte, sa densité augmentée.

Dans les 2 cas, elle était colorée en rouge foncé par de l'hémoglobine

(1) *Contribution à la physiologie et à la thérapeutique du rein.* (Ann. soc. med. chirurg. de Liège, 1896.)

(2) ANTEN : *Action diurétique de la caféine.* Arch. intern. de pharmacodynamie, 1901, p. 480.

(3) Cf. DIEULAFOY : *Pathologie interne.* 13me édit. T. III. p. 218.

en solution. Les brûlés ont refusé toute nourriture à partir du moment de l'échaudement. Sur les tracés où la survie a été de 2 ou 3 jours, les mêmes faits se reproduisent. Il y a parfois anurie le premier jour (III, VI) ou les 2 premiers (V).

Refusant tout aliment, les chiens voués à une mort rapide ne prennent qu'un peu d'eau.

Les urines n'ont été hémoglobinuriques que dans 2 cas sur 4 (III, VI). La chute de la courbe indiquant les variations des quantités pondérales des constituants de l'urine est influencée par l'inanition. On sait, en effet, que dans l'inanition les quantités d'azote totale et d'urée éliminées baissent lentement pendant les premiers jours(1).

On peut même assister à une légère augmentation de la quantité d'urée émise(2). Les phosphates subissent peu de variation(3); quant à la quantité de chlorure éliminée, elle tombe très rapidement (VOIT(4), FALK(5)). Ces faits se vérifient sur les tracés pris sur les chiens témoins (IV, VII).

Mais les diagrammes de la brûlure présentent une chute plus accentuée encore de la plupart des éléments urinaires; ce fait est surtout sensible si l'on envisage les moyennes d'élimination.

La conclusion qui s'impose à l'examen de ces données d'expérience, est, que chez les brûlés qui se trouvent sous le coup du shock que nous avons décrit dans le chapitre précédent, et qui meurt avant le 3e ou 4e jour, les échanges organiques sont assez fortement diminués. Il se produit ici un phénomène analogue, mais moins intense et moins subit, à l'arrêt des échanges que ROGER a rencontré dans le shock suraigu, et qui se traduit objectivement par l'artéralisation du sang veineux. Ce fait est une preuve nouvelle en faveur de la destruction fonctionnelle des centres nerveux, dont le ralentissement de nutrition constitue encore un symptôme.

Si nous considérons les cas suivants (VIII, IX, X, XI, XII) où la survie a été respectivement de 6, 8, 9, 19 et 23 jours, nous assistons à un phénomène inverse.

Lorsque la vie se prolonge au delà des limites, assez restreintes où le shock peut être *seul* incriminé, les complications dont nous avons parlé

(1) VAN NOORDEN : Pathologie de Stoffswechsels (Berlin, 1893, p. 152).

(2) HEYMANS : Arch. de pharmacodynamie. 1896, p. 348.

(3) BISSCHOFF : Zeitschr. f. Biol. 1867, T. III. p. 309.

(4) VOIT : Physiol. des Stoffswechsels, 1881.

(5) FALK : Virchow's Arch. 1872, p. 315.

plus haut tendent toutes vers un même but : une dénutrition plus ou moins rapide(1).

Le chien du tableau VIII a été mis à jeûn le jour de la brûlure; si l'on compare les variations de ses échanges nutritifs, à celles du chien témoin en état d'inanition, on s'aperçoit, qu'au lieu d'y avoir une diminution lente, graduelle, des éléments excrétés, il se fait ici, après une période d'anurie passagère, une destruction considérable de matériaux azotés, l'excrétion minérale restant dans les limites physiologiques.

Cette hypersécrétion organique présente cette particularité, de porter sur l'azote totale et sur les corps alloxuriques; l'urée est au contraire diminuée. Ce fait que nous retrouvons, bien qu'à un degré moindre, dans les expériences X et XI, semble témoigner d'une oxydation imparfaite des matériaux azotés que l'animal — brûlé et en inanition — doit tirer de sa propre économie(2).

Dans l'expérience IX la période d'inanition n'a durée que quelques jours, l'élimination azotée suit cependant une hausse notable; celle du chlore et du phosphore n'est que modérément influencée.

Les mêmes remarques s'appliquent au tracé de l'expérience X, dans laquelle l'animal n'a cessé de s'alimenter après la brûlure; l'augmentation des excréta quaternaires est plus marquée encore dans les dernières expériences (XI—XII) où l'animal parait avoir échappé complètement aux effets nerveux de la brûlure, pour succomber aux complications rénales (albuminerie) et à une épuisante suppuration des escharres cutanées. Il faut remarquer ici que le fait de l'anesthésie chloroformique au moment de la brûlure n'a jamais modifié nos résultats. (Voir tableau VII.)

(1) Nous devons signaler ici un fait que nous avons trouvé d'une façon pour ainsi dire générale à l'autopsie de nos chiens brûlés : c'est la présence dans l'estomac, et parfois dans le duodénum et l'intestin grêle d'amas de poils quelquefois très volumineux (de la grosseur du poing). Les poils des parties soumises à l'échaudement se détachent très facilement. Déjà même après quelques heures, les animaux, en se lèchant, en avalent une grande quantité et accumulent ainsi dans leur tube digestif des « bézoards » qui peuvent intervenir — mécaniquement, sans doute — dans les troubles digestifs des suites de brûlures. L'habitude qu'ont les chiens de lècher leurs plaies suppurantes, et l'ingestion des substances toxiques qui en résulte comptent vraisemblablement aussi dans la rapidité des accidents infectieux chez ces animaux brûlés.

(2) Dans l'idée, assez attaquée à l'heure actuelle, que l'on se fait des processus d'oxydation qui se passent dans l'organisme normal, des relations de parenté existant entre les divers éléments oxydés-urée, corps uriques, de l'excrétion urinaire. Nous n'avons pas à entrer ici dans une discussion doctrinale à ce sujet, bien que nous soyons tentés d'admettre une certaine indépendance d'origine entre les éléments en question.

En résumé, l'étude du bilan nutritif chez les chiens brûlés démontre que

1° dans les cas de mort rapide (moins de 4 jours) attribuable au shock ralenti, les échanges organiques sont diminués;

2° dans les autres cas, où la durée de survie permet de refuser au seul shock une influence prépondérante, le taux de l'excrétion dépasse celui de l'absorption des matériaux nutritifs, il se produit un mouvement de destruction, de désassimilation surtout des éléments azotés, qui parait s'accompagner d'une oxydation plus superficielle de ceux-ci.

I.

Urines.

Date	Quantité en gr.	Az. total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Poids en gr.
27	375	3,510	2,662	0,642	1,092	1,425	5,985
28	275	2,277	2,051	0,126	0,929	1,134	5,780
29	200	1,492	1,104	0,308	0,478	0,575	5,800
30	230	1,915	1,496	0,407	0,538	0,661	5,820
1	330	2,950	1,798	0,953	0,926	1,105	5,800
2	270	2,405	1,431	0,974	0,772	0,877	5,730
3	490	3,484	3,032	0,352	1,560	1,580	5,710
4	150	2,138	1,740	0,378	0,179	0,105	5,700
5	260	1,793	1,625	0,128	1,081	1,365	5,600
6	355	1,520	1,331	0,149	1,367	1,861	5,650
Moyennes		2,348	1,827	0,441	0,892	1,068	
Brûlure de tout le corps, à l'eau (99°) :							
7	135	1,139	1,112	0,017	0,737	0,573	5,400

Mort. (Urines hémoglobinuriques.)

II.

Date	Urines							Selles				Elimin. totale		
	Quantité en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Quantité en gr.	N en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	N en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.
15	427	1015	3,376	2,591	0,705	3,140	0,344	0	0	0	0	3,376	3,140	0,384
16	400	—14	3,112	2,288	0,794	3,080	0,308	0	0	0	0	3,112	3,080	0,308
17	265	—14	1,995	1,915	0,040	1,855	0,231	70	0,522	1,7	1,2	2,417	1,863	0,243
18	226	—11	1,473	1,457	0,006	1,310	0,126	75	0,537	1.6	1,1	2,010	1,326	0,137
	Moyennes		2,489	2,063	0,386	2,596	0,262					2,729	2,352	0,268
Brûlure du train postérieur, mis à jeûn :														
19	92	— 20	0,892	0,854	0,019	1,104	1,184	0	0	0	0	0,892	1,104	0,184

Mort 20 heures après la brûlure.

III.

Date	Urines: Quantités en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Selles: Quantités en gr.	N en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Elimin. totale: N en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Poids en gr.
1	460	1012	2,378	1,692	0,572	3,818	0,212	45	0,217	1,7	0,9	2,595	3,830	0,221	6650
2	268	—20	1,830	1,460	0,352	2,385	0,160	50	0,260	1,8	1,2	2,090	2,403	0,172	6700
3	288	—16	1,917	1,465	0,378	1,987	0,259	0				1,917	1,987	0,259	6720
4	265	—20	1,809	1,444	0,353	2,067	0,170	0				1,809	2,067	0,170	6710
5	210	—16	1,614	1,470	9,124	1,974	0,131	85	0,620	1,9	2,1	2,234	1,993	0,152	6680
Moyennes . . .				1,506	0,356							2,129	2,456	0,215	
Echaudement du tronc. Mis à jeûn :															
6	0							30	0,153	1,1	0,7	0,153	0,011	0,007	6650
7	155	—35	1,833	1,067	0,654	0,821	0,427	0				1,833	0,821	0 427	6500
Moyennes . . .				0,528	0,327							0,993	0,416	0,217	

Mort. (Hémoglobinurie.)

IV.

	Date	Urines: Quantité en gr.	Densité	Azote total en gr.	Az. uréique en gr.	Az. allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Selles: Quantité en gr.	Az. total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Elimin. totale: Azote total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.
CHIEN BRÛLÉ	24	320	1015	2,860	2,064	0,692	1,529	0,598	55	0,740	0,83	1,6	3,600	1,537	0,614
	25	320	—16	2,329	1,894	0,425	1,180	0,560	0				2,329	1,180	0,560
	26	317	—15	3,277	3,087	0,170	1,483	0,792	0				3,277	1,483	0,792
	27	400	—15	2,714	2,700	0,008	1,120	0,648	0				2,712	1,120	0,648
	28	287	—14	2,895	2,390	0,487	0,895	0,466	30	0,404	0,45	0,87	3,299	0,899	0,474
	29	540	—14	4,881	3,904	0,873	1,485	1,080	20	0,269	0,30	0 58	5,150	1,488	1,085
	30	422	—17	3,736	3,325	0,397	1,118	0,915	45	0,606	0,68	1,3	4,342	1,124	0,928
	Moyennes . .				2,766	0,436							3,530	1,262	0,729
	Brûlure ventre et cuisses, mis à jeûn :														
	31	60	—21	0,961	0,843	0,098	0,237	0,129	80	1,069	1,21	2,3	2,030	0,249	0,152
	1	94	—22	0,870	0,348	0 423	0,733	0,282	40	0,528	0,60	1,1	1,398	0,739	0,293
	2	145	—19	1,510	1,142	0,349	0,165	0,344	0				1,510	0,165	0,344
	Moyennes . .				0,778	0,290							1,646	0,384	0,263
CHIEN TÉMOIN	24	325	—15	2,064	1,583	0,469	3,737	0,227	0				2,064	3,737	0,227
	25	460	—15	2,065	1,964	0,093	4,460	0,322	70	0,723	1,3	1,1	2,788	4,473	0,333
	26	408	—14	2,692	1,742	0,937	3,264	0,636	0				2,692	3,264	0,636
	27	365	—12	2,106	1,558	0,498	3,139	0,488	30	0,359	0,7	0,4	2,465	3,146	0,492
	28	350	—15	2,152	1,029	0,947	3,743	0,437	0				2,152	3,743	0,437
	29	370	—11	1,490	1,347	0,057	2,775	0,507	95	0,840	1,8	1,4	2,585	2,793	0,521
	30	430	—15	2,180	1,720	0,378	3,520	0,430	0				2,180	3,520	0,430
	Moyennes			2,107	1,563	0,483	3,520	0,435					2,419	3,453	0,439
	Mis à jeûn :														
	31	140	—20	1,536	0,983	0,452	0,840	0,191	0						
	1	60	—35	0,915	0,466	0,439	0,480	0,175	0						
	2	36		0,635	0,320	0,298	0,180	0,124	0						
	Moyennes			1,028	0,590	0,396	0,500	0,163							

V.

Date	Urines						Selles				Elimin. totale		
	Quantités en gr.	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Quantités en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.
10	265	2,276	2,241	0,028	0,468	0,437	0	0	0	0	2,276	0,468	0,437
11	235	1,466	0 997	0,375	4,427	0,205	60	0,812	0,91	1,8	2,278	0,436	0,223
12	255	2,445	2,182	0,247	0,530	0,573	0	0	0	0	2,445	0,530	0,573
13	250	2,202	1,700	0,493	0,455	0,281	40	0,527	0,52	1 2	2,729	0,460	0,293
14	274	2,545	1,457	0,823	0,555	0,548	0	0	0	0	2,545	0,555	0,548
15	283	2,557	2,065	0,472	0,588	0,389	0	0	0	0	2,557	0,588	0,389
16	276	2,568	2,681	0,120	0,502	0,393	150	0,972	1,27	2,9	3,540	0,514	0,422
	Moyennes .		1,867	0,365							2,624	0,507	0,412
	Brûlure cuisses et ventre. Mis à jeûn :												
17	0										0	0	0
18	0										0	0	0
19	145	1,091	0,841	0,150	0,061	0,471	0	0	0	0	1,091	0,061	0,471
	Moyennes .		0,280	0,050							0,364	0,020	0,157

Mort.

VI.

Date	Urines							Selles				Elimin. totale			
	Quantités en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Quantités en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Poids en gr.
1	312	1015	2,193	1,544	0,348	2,932	0,240	60	0,822	[illegible]	1,7	3,015	2,941	0,241	6870
2	410	—18	1,853	1,435	0,308	3,280	0,220	50	0,431	0,72	1,2	2,294	3,287	0.221	6800
3	295	—16	1,333	1,283	0,009	2,212	0,247	0	0	0	0	1,333	2.212	0,247	6830
	Moyennes . . .			1,420	0,222							2,214	2,813	0,236	
	Brûlure du tronc et des pattes antérieures. Mis à jeûn :														
4	0			0								0	0	0	6830
5	123	—52	1,874	0,963	0,802	0,836	0,461	15	0,210	0,31	0,4	2,084	0,839	0,465	6700
6	55	—40	0,774	0,686	0,056	0,407	0,337	0	0	0	0	0,774	0,407	0,337	6650
	Moyennes . . .			0,549	0,429							0,953	0,415	0,267	

VII.

	Date	Quantité en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.
CHIEN BRÛLÉ	28	307	1014	1,076	0,939	0.823	2,978	0,291
	29	347	—16	2,498	1,155	0,045	3,470	0,302
	30	395	—15	1,872	1,240	0,530	4.140	0,474
	31	423	—12	2,187	1,582	0,593	3,040	0,290
	1	405	—13	2.910	1,603	1,220	3,240	0,380
	2	324	—12	1,218	0.324	0,826	1,532	0,162
	3	525	—15	3,230	2,300	0,823	3,303	0,303
		Moyennes		2.272	1,320	0,823	3,113	0,327
	Brûlure à l'eau bouillante du dos et des pattes antérieures (narcose chloroformique). Mis à jeûn :							
	4	68	—44	1,298	1,282	0,005	0.503	0,170
	5	112	—50	2,251	1,749	0,423	1,400	0,252
	6	45	?	0,224	0,188	0,092	0,810	0,100
	Mort	Moyennes		1,275	1,073	0.173	0,904	0,174
CHIEN TÉMOIN	28	257	—14	1,250	0,543	0,627	2,441	0,257
	29	270	—15	1,938	1,460	0,886	1,620	0,151
	30	280	—15	1,363	0,590	0,723	2,040	0,315
	31	295	—15	2,295	1,740	0,498	2,120	0,213
	1	215	—14	0,804	0,774	0,015	1,505	0,188
	2	264	—16	1,628	1,135	0,327	2,640	0,567
	3	270	—15	1,655	1,2[illegible]6	0,410	2,295	0,308
		Moyennes		1,562	1,064	0,498	2,094	0,298
	Mis à jeûn :							
	4	242	—15	1,325	1,073	0,290	2,347	0,176
	5	74		1,103	0,810	0,275	0,925	0,277
	6	44		0,049	0,634	0,300	0,220	0,110
		Moyennes		1,126	0,810	0,289	1,164	0,188

VIII.

Urines.

	Date	Quantités en gr.	Densité	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Poids en gr.
CHIEN BRÛLÉ	24	315	1020	3,774	2,740	0,922	2,268	0,478	9980
	25	305	—19	2,815	2,575	0,128	1,891	0,396	9995
	26	277	—21	3,440	1,894	1,224	1,990	0,362	10050
		Moyennes . .		3,343	2,436	0,758	2,049	0,412	
	Brûlure (eau 99°), du train postérieur et mis à jeûn :								
	27	0		0	0		0	0	
	28	206	—50	3,342	1,941	1,328	1,483	0,933	10050
	29	123	—51	4,282	1,184	3,027	0,763	0,553	10000
	30	133	—45	4,693	1,620	3,004	0,199	0,306	9950
	31	205	—40	6,950	1,492	5,299	1,168	0,465	9875
	1	32		0,964	0,250	0,703	0,352	0,124	9800
	Mort	Moyennes . .		3,371	1,081	2,672	0,661	0,397	
CHIEN TÉMOIN	24	412	—15	1,866	1,168	0,568	4,120	0,350	7020
	25	235	—20	2,246	1,808	0,429	2,467	0,432	7000
	26	234	—15	1,893	1,734	0,144	2,152	0,381	
		Moyennes . .		2,002	1,570	0,380	2,913	0,387	
	Mis à jeûn :								
	27	285	—20	2,243	1,918	0,306	3,876	0,926	7050
	28	perdues							7060
	29	72	—34	1,262	0,702	0,520	0,360	0,234	7030
	30	0	0	0	0	0	0	0	
	31	12		0,117	0,085	0,006	0,278	0,289	
	1	86	—45	2,297	0,690	1,421	0,516	0,374	
		Moyennes . .		1,204	0,677	0,451	1,106	0,365	

IX.

Date	Urines						Selles				Eliminat. totale		
	Quantité en gr.	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Quantité en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.
1	222	3,040	1,645	1,122	1,327	0,416	0	0	0	0	3,040	1,327	0,416
2	295	3,044	1,472	1,364	1,994	0,626	165	0,866	6,43	4,1	3,910	2,058	0,667
3	300	3,141	2,199	0,920	1,872	0,665	30	0,157	1,17	0,7	3,298	1,883	0,672
4	305	3,046	2,296	0,700	1,665	0,762	0	0	0	0	3,046	1,665	0,762
5	280	3,029	2,162	0,846	1,601	0,805	190	0,997	7,4	4,8	4,026	1,675	0,853
6	260	3,094	2,389	0,682	1,419	0,682	50	0,262	1,9	1,2	3,356	1,438	0,694
	Moyennes.		2,027	0,939							3,446	1,674	0,677

Brûlure (eau 90°) des pattes postérieures et du ventre. (Mange sa ration habituelle) :

7	170	4,112	2,833	1,029	0,884	0,667	110	0 860	2,4	3,1	4,972	0,908	0,698
8	141	5,290	4,362	0,925	0,403	1,515	55	0,430	1,2	1,5	5,720	0,415	1,530
9	143	5,222	4,294	0,922	0,883	0,982	0	0	0	0	5,222	0,883	0,982
10	117	3,203	2,365	0,794	1,034	0,376	125	0,977	2,7	3,5	4,180	1,061	0,411
11	161	5,371	2,996	2,176	0,727	0,684	0	0	0	0	5,371	0,727	0,684
12	100	3,489	3,044	0,420	0,322	0,412	65	0,508	1,4	1,8	3,997	0,336	0,430
13	100	3,589	2,582	1,000	0,598	1,105	0	0	0	0	3,589	0,598	1,105
14	100	1,655	1,235	0,398	0.572	0,600	90	0,703	1,9	2,5	2,358	0,591	0,625
	Moyennes.		2,963	0,958							4,426	0,690	0,808

Mort.

X.

25	354	3,812	0,658	2,132	0,994	1,150	0				3,812	0,994	1,150
26	366	2,986	0,827	2,093	0,629	0,540	0				2,986	0,629	0,540
27	263	2,761	0,636	2,004	0,656	0,657	0				2,761	0,656	0,657
28	258	2,500	0,738	1,665	0,726	0,376	0				2,500	0,724	0,374
1	233	2,229	0,650	1,429	0,678	0,390	0				2,229	0,678	0,390
2	258	2,002	0,514	1,420	0,724	0,412	0				2,002	0,724	0,412
3	280	2,377	0,734	1,598	0,800	0,581	115	1,027	3	2,8	3,404	0,830	0,609
4	310	2,132	0,700	1,408	0,709	0,565	0				2,132	0,709	0,565
5	350	2,373	1,001	1,207	0,655	0,525	0				2,373	0,655	0,525
	Moyennes.		0,717	1,661							2,688	0,734	0,580

Echaudement du tronc. (Ration habituelle) :

6	170	0,957	0,198	0,596	0,496	0,530	60	0,522	1,4	1,7	1,479	0,510	0,547
7	278	3,705	0 075	3,428	0,491	1,327	0				3,705	0,491	1,327
8	110	2,586	0,949	1,509	0,411	0,151	0				2,586	0,411	0,151
9	145	3,667	1,581	2,003	0,648	0,616	80	0,772	1,8	1,4	4,439	0,666	0,630
10	106	2,715	1,488	1,046	0,380	0,520	0				2,715	0,380	0,520
11	120	2,812	0,194	1,572	0,370	0,480	0				2,812	0,370	0,480
12	103	2,275	0,776	1,329	0,370	0,580	0				2,275	0,370	0,580
13	115	2,367	0,812	1,435	0,460	0,720	45	0,470	1,2	1,1	2,837	0,472	0,731
14	109	2,463	0,969	1,444	0,190	0,720	100	1,008	2,2	1,9	3,471	0,212	0 739
	Moyennes.		0,782	1,596							3,290	0,431	0,639

Mort.

XI.

Date	Urines						Selles				Éliminat. totale		
	Quantité en gr.	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	Quantité en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.	N total en gr.	NaCl en gr.	P2O5 en gr.
16	313	3,371	3,071	0,228	1,269	0,432	35	0,420	0,55	0,71	3,791	1,274	0,439
17	270	2,943	2,684	0,250	1,720	0,590	0				2,943	1,720	0,590
18	290	3,311	2,781	0,329	1,809	0,681	40	0,480	0,63	0,81	3,791	1,815	0,687
19	170	2,074	1,728	0,309	1,641	0,382	0				2,074	1,641	0,382
20	430	4,489	3,508	0,873	2,012	0,967	0				4,489	2,012	0,967
21	210	2,290	1,835	0,426	1,168	0,441	52	0,624	0,82	1,06	2,923	1,176	0,449
	Moyennes .		2,267	0,402							3,335	1,606	0,586
Brûlure (eau 90°) du dos et des pattes postérieures. (Ration ordinaire) :													
22	280	4,197	3,861	0,224	1,193	0,420	80	0,774	2,216	1,6	4,971	1,215	0,436
23	237	3,756	3,339	0,402	0,801	0,900	0				3,756	0,801	0,900
24	147	2,174	2,107	0,042	0,826	0,698	50	0,484	1,38	1,1	2,658	0,839	0,709
25	150	2,260	2,208	0,040	0,936	0,030	0				2,260	0,936	0,030
26	478	7,251	7,131	0,097	2,485	1,314	75	0,726	2,07	1,5	7,977	2,505	1,329
27	150	2,614	1,984	0,529	1,029	0,281	0				2,614	1,029	0,281
28	250	7,240	4,030	3,146	2,080	1,000	55	0,532	1,52	1,1	7,772	2,095	1,011
29	200	5,224	3,334	1,798	1,976	0,425	0				5,224	1,976	0,425
30	170	4,324	2,920	1,327	0,972	1,083	105	1,016	2,9	2,2	5,340	0 982	1,105
31	150	4,401	4,269	0,115	0,936	0,806	0				4,401	0,936	0,806
1	225	6,912	6,345	0,436	1,836	0,984	0				6,912	1,836	0,984
2	155	4,558	4,443	0,108	1,491	0,736	55	0,532	1,5	1,1	5,090	1,506	0,747
3	107	3,582	3,555	0,010	0,862	0,412	0				3,582	0,862	0,412
4	215	6,495	6,254	0,129	1,956	0,833	52	0,503	1,4	1,0	6,998	1,970	0,840
5	206	7,057	6,979	0,043	1,339	0,988	105	1,016	2,9	2,1	8,073	1,368	1,009
6	176	5,927	5,711	0,201	1,738	0,792	55	0,532	1,5	1,2	6,459	1,753	0,804
7	122	3,897	3,253	0,526	1,414	0,402	0				3,897	1,414	0,402
8	310	9,868	8,174	1,582	2,773	1,410	0				9,868	2,773	1,410
9	125	4,258	3,223	1,003	0,428	0,765	40	0,387	1,1	0,8	4,645	0,439	0,776
10	78	2,997	2,545	0,346	0,234	0,524	35	0,338	1	0,7	3,335	0,235	0,534
	Moyennes .		4,283	0,605							5,292	1,373	0,748

Mort.

XII.

Urines.

	Date	Quantités en gr.	N total en gr.	N uréique en gr.	N allox. en gr.	NaCl en gr.	P_2O_5 en gr.	Poids en gr.
	11	195	1,283	1,025	0,128	0,473	0,120	3350
	12	160	1,398	0,772	0,122	0,480	0,110	3365
	13	195	1,468	1,086	0,140	0,780	0,130	3300
	14	205	1,646	1,080	0,147	0,891	0,120	3320
	15	190	1,497	1,077	0,141	0,807	0,110	3320
	16	205	1,332	1,043	0,123	0,704	0,125	3300
	Moyennes . . .		1,437	1,014	0,134	0,686	0,119	
	Brûlure du ventre au thermo-cautère :							
Jeûn.	17	130	1,613	1,164	0,078	0,715	0,090	3320
Ration ordinaire . .	18	145	1,808	1,434	0,151	0,678	0,125	3350
»	19	195	2,301	2,170	0,317	0,902	0,120	3300
	20	150	1,470	1,391	0,068	0,807	0,100	3270
	21	170	1,863	1,259	0,497	0,776	0,145	3250
Suppuration	22	160	1,648	1,443	0,199	0,800	0,100	3200
	23	140	1,670	1,535	0,093	0,787	0,110	3150
	24	140	1,491	1,337	0,076	0,787	0,110	3170
	25	150	1,558	1,318	0,151	0,825	0,145	3075
	26	150	1,558	1,495	0,044	0,882	0,105	3070
	27	110	1,085	1,069	0,025	0,866	0,090	3080
	28	175	2,131	1,916	0,163	0,962	0,120	3040
	29	150	2,068	1,833	0,183	1,125	0,110	3040
	30	225	2,531	2,390	0,127	1,181	0,105	2950
	31	190	2,131	1,932	0,152	1,009	0,105	2985
	1	190	2,084	2,023	0,041	0,973	0,110	2920
	2	210	2,393	2,356	0,034	1,233	0,120	2870
	3	180	2,381	2,061	0,144	0,990	0,110	2835
	4	125	1,466	1,406	0,030	1,390	0,125	2870
	5	210	2,634	2,487	0,133	1,155	0,100	2845
	6	180	2,527	2,282	0,174	1,215	0,100	2820
Jeûn.	7	180	2,097	2,037	0,021	0,960	0,115	2845
	8	370	3,177	2,878	0,149	0,925	0,014	2850
	Moyennes . . .		2,050	1,718	0,123	0,933	0,107	
Mort.								

§ II. Combustions respiratoires.

Pour que l'étude des échanges nutritifs soit complète, il faut nécessairement rechercher la valeur des combustions respiratoires. Aucun des nombreux auteurs qui ont fouillé la pathogénie des accidents de la brûlure, ne s'est occupé de cette étude.

Nous avons utilisé l'appareil de GEPPERT (1), modifié, surtout en ce qui concerne l'oxygénographe, par HENRIJEAN et CORIN (2). On en connait le principe : l'animal en expérience est placé dans un espace hermétiquement clos, les gaz de la respiration sont aspirés par une pompe à Hg munie de valvules de MÜLLER, à travers une série de flacons laveurs contenant de la lessive de soude, ce qui a pour résultat de débarrasser l'air expiré de tout le CO^2 qu'il contient. Le vide causé par le départ de celui-ci est comblé par l'aspiration automatique d'une réserve d'oxygène contenue dans des appareils à déplacement gradués. L'oxygène absorbé en un temps donné est mesuré directement à l'un de ces appareils. L'acide carbonique dégagé s'évalue en titrant, avant et après l'expérience, la soude des flacons laveurs, au moyen d'une solution d'acide oxalique (indicateur : phénolphtaéline). Tous les volumes gazeux doivent être ramenés à 0° et à la pression de 760 millim. et calculés par kilogr. d'animal. L'expérience dure d'habitude 1 heure; il faut prendre soin, durant la première demi-heure qui suit l'entrée de l'animal sous la cloche de l'appareil, de faire fonctionner celui-ci « à vide » pendant tout ce temps, en ce sens que l'on remplace, grâce à un système de robinets à trois voies, temporairement les flacons à soude titrée par d'autres contenant une solution quelconque de soude, un peu plus concentrée, et cela jusqu'à ce que la consommation d'oxygène suive dans l'oxygénographe une marche bien régulière; cette manœuvre a pour but d'éliminer de l'analyse, l'air atmosphérique existant sous la cloche avant l'expérience. Il est avantageux également de diminuer le plus possible l'espace clos dans lequel se trouve l'animal, en le remplissant, par exemple, de blocs de bois.

Un inconvénient de cet appareil est la petite taille des animaux que l'on peut y placer. On peut, il est vrai, utiliser de plus grands animaux en se servant d'une muselière fermant hermétiquement, mais les résultats obtenus par ce moyen sont peu satisfaisants.

Nos animaux ont été observés dans les mêmes conditions de jeûne ou d'alimentation. Le procédé de brûlure employé a été le même que pour l'étude de l'excrétion urinaire. Nous donnerons ici quelques protocoles d'expériences pris dans une série de résultats semblables.

Nous pouvons de ces expériences tirer les conclusions suivantes : A partir du moment de la brûlure, la consommation de l'O^2, et l'élimination de CO^2 augmentent pendant plusieurs heures. Le quotient respiratoire augmente de même, sauf dans le cas du lapin n° VI.

(1) GEPPERT : Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 20.

(2) *Action physiologique des iodures.* (Archives de pharmacodynamie, p. 398.)

Après cette période les quantités de gaz diminuent, tombent sous la normale; le quotient diminue de même et peut également tomber en dessous de son chiffre moyen habituel (III : quotient pris 95 heures après la brûlure).

Cette augmentation des gaz passant dans l'appareil respiratoire, à quelle cause, faut-il la rattacher? Elle se produit dans tous les cas, que la survie soit courte, ou que la vie se prolonge au delà des limites habituelles du shock nerveux. Elle est d'autant plus remarquable que, comme nous le verrons, dans le paragraphe suivant, il y a à ce moment, immédiatement après la brûlure, une diminution de la chaleur rayonnée, celle-ci devant être rattachée à la modération des échanges organiques.

Force nous est donc d'admettre, comme cause du phénomène signalé plus haut, l'accroissement de l'activité musculaire, qui peut se traduire extérieurement par de l'agitation générale ou des convulsions localisées. On connaît l'influence des mouvements sur la production de CO_2 et la consommation d'oxygène. — Scharling a montré que la quantité totale de ces gaz peut doubler, et même tripler pendant la marche(1). — On ne peut songer à mettre ici en cause l'accélération des mouvements respiratoires (Dyspnée de chaleur); la consommation de l'O_2 n'est pas, en effet, réglée par le rythme de l'acte respiratoire, mais bien plutôt par le besoin d'oxygène des tissus, surtout du tissu musculaire.

Au bout d'un temps variable — quelques heures — cette cause perturbatrice disparaît, et l'influence du shock sur la combustion respiratoire se fait sentir. de la même manière qu'elle s'exerce sur les processus d'excrétion urinaire; la consommation dans O_2 et l'élimination de CO_2 diminuent alors (expériences II, III et IV).

Quant au quotient respiratoire, son augmentation, dans nos expériences, tend à faire admettre une utilisation plus considérable des matériaux hydrocarbonés. Ce fait s'accorde avec l'explication donnée plus haut, basée sur le développement exagéré de l'activité musculaire; c'est, en effet, du glycogène que les muscles brûlent pendant leur fonctionnement; rien d'étonnant donc que le quotient respiratoire augmente lorsque le travail musculaire s'accroît.

Quant au cas VI (lapin), l'intensité du shock masque les effets obtenus dans les autres cas; la survie n'a été que de 3 heures; nous avons donc affaire à un shock suraigu, et l'on voit dans les chiffres des combustions respiratoires qu'il s'est établi une véritable lutte entre l'irritation

---

(1) Landois : Lehrb. der Physiol. des Menschen. Wien. 1891.

violente du système nerveux d'une part, et d'autre part l'agitation musculaire du brûlé. Nous avons très fréquemment rencontré ce fait chez les lapins échaudés; cette constatation confirme notre opinion sur l'importance du shock nerveux et la résistance naturelle que leur opposent les organismes d'espèces différentes.

Dans le cas II, l'animal a été chloroformisé avant l'ébouillantement, son réveil a été extrêmement agité, et l'animal est resté dans cet état d'agitation pendant 12 heures environ; aussi chez lui l'augmentation des gaz et du quotient est-elle très prononcée.

L'accroissement du travail musculaire vient donc masquer partiellement les résultats que devait donner l'étude des combustions respiratoires. L'influence de ce facteur nouveau paraît, par contre, absolument nulle sur la thermogénèse.

Expérience I. — Chien roux, mâle, 4050 gr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
23. — 11 h. matin	2156	1668	539	417	0,773	38°5
24. — 4 h. soir	2460	1912	615	478	0,777	38°7
27. — 11 h. matin	1704	1296	426	324	0,763	38°3
28. — 5 h. soir	1772	1392	443	348	07,95	38°8
	Moyennes.		505	392	0,776	

Le 28, brûlure par aspersion d'eau à 98° pendant 1 minute, de l'abdomen et des pattes postérieures, à 4 h. 40'; agitation.

A 5 h. 25' (3/4 h. après la brûlure), les mouvements respiratoires, au nombre de 16 par minute avant, sont à 40.

ANALYSE DES GAZ :

	1/2 heure	1/2 heure				
5 h. 25' soir	1218	1062	609	531	0,871	38°9
10 h. 15' » (6 1/2 h. après brûlure	1076	1046	538	521	0,969	38°1

Mort 12 heures après la brûlure,

Expérience II. — Chien gris, mâle, 3 kilogr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
24. — 4 h. soir	1536	1074	512	358	0,601	38°2
25. — 5 h. soir	1539	1086	513	362	0,608	38°4
	Moyennes.		512,50	360	0,6045	

Le 25, à 5 h., échaudement (95°) de toute la face dorsale.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
7 h. (1 h. après brûlure)	2154	1752	718	584	0,813	38°6
9 h. (3 h. après brûlure)	2112	1451	704	477	0,677	38°4
Le 26 à 11 h. (17 h. après brûlure)	1446	1056	482	349	0,724	37°3

Mort le 27, 18 heures après la brûlure.

Expérience III. — Chien blanc, 4 kilogr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
1. — 2 h. soir	1744	1452	436	363	0,877	38°6
2. — 2 h. »	2212	1576	553	394	0,713	38°7
3. — 2 h. »	1664	1100	465	275	0,610	38°2
4. — 2 h. »	1780	1244	445	311	0,698	39°
	Moyennes. . .		475	335	0,705	

Le 4, à 11 heures, l'animal est chloroformisé et échaudé sur le thorax et l'abdomen. Lorsqu'il est bien séché, on le replace dans la cuve de l'appareil.

11 h. 30′ matin (1/2 h. après brûlure)	4314	3740	1078	935	0,866	38°6
4 h. soir (5 h. après brûlure)	2420	2180	605	545	0,900	37°8
8 h. soir (9 h. après brûlure)	2420	2184	605	546	0,902	38°1
Le 5 à 5 h. soir (32 h. après brûlure)	1836	1312	459	328	0,695	37°6

Durée de la survie : 48 heures.

Expérience IV. — Chien blanc, 2 kilogr. Moyennes avant la brûlure.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
	1831	1328	915	664	0,725	38°5

A 4 h. 15′, immersion du train postérieur dans un bain d'eau à 95°. Le chien est replacé dans l'appareil. Après 1/2 heure de marche « à vide », nous notons la quantité d'O_2 absorbée, par 1/4 d'heure.

O_2 c.c.		Respiration par minute	O_2 c.c.		Respiration par minute
1er	450	212	5e	690	36
2e	650	56	6e	610	30
3e	620	36	7e	580	24
4e	690	32			T° rect. : 37°6

Ce qui donne, 1/2 heure après la brûlure 930 c.c. O_2 absorbés par kgr.-heure. 692 c.c. CO_2 éliminés par kgr.-heure et un quotient respiratoire de 0.743.

Durée de la survie : 24 heures.

Expérience V. — Chien, 3955 gr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
3. — 12 h. matin	2322	1672	580	418	0,720	38°7
3. — 7 h. soir	2269	1762	517	440	0,743	38°5
4. — 4 h. soir	2082	1685	520	421	0,734	39°5
	Moyennes. . .		539	426	0,732	

Le 5, brûlure des pattes postérieures, par l'eau à 92°, à 10 h. du matin.

Alors que l'animal consomme environ 539 c.c. d'oxygène par 1/4 d'heure, la consommation après la brûlure devient :

1er quart — 835 c.c. 3e 720 c.c.

2e 850 c.c. 4e 710 c.c. (sans correction).

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
11 h. matin (1 h. après brûlure)	3115	2637	779	659	0,846	38°9
4 h. soir (6 h. après brûlure)	2364	1856	591	464	0,853	37°9
Le 5, à 10 h. matin (24 h. après brûlure)	2012	1622	503	405	0,805	38°
Le 6, à 11 h. matin (49 h. après brûlure)	1924	1592	481	398	0,826	37°4
Le 7, à 9 h. matin (71 h. après brûlure)	1912	1540	478	385	0,805	37°3
Le 8, à 9 h. matin (95 h. après brûlure)	2004	1560	501	390	0,798	37°1

Mort le 10. (Survie : 5 jours.)

Expérience VI. — Lapin, 1500 gr.

Date	O_2 absorbé (1 heure) en c.c.	CO_2 éliminé (1 heure) en c.c.	O_2 par kgr.-heure en c.c.	CO_2 par kgr.-heure en c.c.	Quotient resp. CO_2/O	T° rectale
Moyennes.	953	824	636	550	0,862	39°4
A 5 h. du soir, brûlure du ventre et des pattes postérieures (eau 95°).						
5 h. 30′ soir (1/2 h. après brûlure)	1140	915	780	610	0,784	39°3
6 h. soir (1 h. après brûlure)	1215	840	810	580	0,716	38°2
7 h. soir (2 h. après brûlure)	1050	816	700	544	0,777	34°5

Mort 3 heures après la brûlure.

§ III. Calorimétrie.

L'étude des échanges nutritifs doit avoir, comme complément indispensable, celle des radiations caloriques.

Les données calorimétriques ont a priori, d'autant plus d'importance dans les suites de brûlure si l'on considère que celle-ci a porté son action sur la peau, laquelle sert d'intermédiaire entre le sang, véhicule de la chaleur animale, et l'air ambiant, qui la lui enlève constamment.

L'étude de la calorimétrie chez les brûlés, n'a jusqu'à présent fait l'objet d'aucune recherche systématique.

Les auteurs se sont bornés à noter le refroidissement général, l'hypothermie qui se montre plus ou moins rapidement après la brûlure, et qu'ils interprètent de différentes manières.

Certains rattachent l'hypothermie à la perte de chaleur, occasionnée par la vaso-dilatation cutanée, qui serait directe (Falk), ou réflexe (Laschkewitch et autres). Pour d'autres, cette perte de chaleur serait un symptôme de la suppression de l'activité cutanée (Lomikowsky, Krieger), plus récemment enfin, Roger et Boyer-Guinard, virent dans cet hypothermie l'expression d'un arrêt des échanges nutritifs, conséquence du choc nerveux. Il semble difficile de prendre position entre toutes ces hypothèses; nous pensons néanmoins que les recherches, que nous allons exposer, pourront jeter quelque lumière sur ce point si controversé de la symptomatologie des brûlures.

Pour la détermination des radiations thermiques, nous nous sommes servis du calorimètre compensateur à air, de d'Arsonval, modifié d'après

FRÉDÉRICQ(1), et qui est employé actuellement dans beaucoup de laboratoires.

Qu'il nous suffise de rappeler que l'appareil se compose de deux récipients à double paroi. Le manchon d'air contenu dans la paroi de chacun d'eux, et relié à l'autre par un tube de verre dans lequel se trouve intercalé un manomètre à pétrole. L'animal est placé dans un des récipients, et l'échauffement de l'air qui l'entoure produit une hausse du manomètre, dont on peut lire le niveau sur une échelle.

La graduation, en millimètres, de celle-ci a été établie au préalable, en prenant comme point de départ la radiation connue d'un fil de maillechort chauffé par le passage du courant électrique. Le calorimètre est placé dans un endroit où il ne peut subir que de légères variations de température.

On prend la précaution, lorsqu'il s'agit de placer l'animal échaudé depuis peu dans le calorimètre, de le sécher d'abord complètement.

La température rectale est prise à l'entrée et à la sortie de l'appareil.

Les opérés sont observés toujours dans les mêmes conditions de jeûne ou d'alimentation, afin d'obtenir des résultats comparables. Malgré cela, beaucoup de chiffres obtenus ne peuvent être utilisés, par suite de diverses causes perturbatrices (émission d'urine ou agitation extrême de l'animal placé dans le calorimètre, etc.). Nous ne rapporterons ici que des expériences types, résumant une série très longue de recherches calorimétriques.

Expérience I. — Chien mâle, 2375 gr., à jeûn depuis 24 heures. Température rectale du matin 38°4 ; température rectale du soir 38°6. Mis dans le calorimètre à 10 h. 20'.

Temps	Calories
10 h. 30'	0,70
11 h. 00'	7,70
11 h. 30'	10,50
11 h. 45'	**14,00**
12 h. 00'	13,30
12 h. 30'	10,50

A 4 h. 15', brûlure de la face ventrale du tronc et des pattes (par l'eau, à 98°, agitation). A 5 heures, il prend un peu d'eau. A 6 h. 30' remis dans le calorimètre (2 heures après la brûlure).

Temps	Calories
6 h. 55'	4,90
7 h. 45'	9,80
8 h. 05'	**10,50**

(1) Eléments de physiologie. Liège, 1900.

Temps	Calories
8 h. 25′	10,50
8 h. 50′	9,80

A 9 heures, température rectale 37°6. Le lendemain matin, à 8 heures, remis au calorimètre. Température rectale 37°1.

Temps	Calories
8 h. 20′	5,50
8 h. 50′	6,30
9 h. 15′	6,40
9 h. 45′	**8,30**
10 h. 08′	8,20
10 h. 15′	7,00

Mort 18 heures après la brûlure.

Expérience II. — Chien mâle, 5120 gr. (poils ras), à jeûn depuis 12 heures, température rectale 38°4. Entré au calorimètre à 8 h. 15′.

Temps	Calories
8 h. 45′	8,40
9 h. 10′	10,60
9 h. 30′	12,60
9 h. 55′	14,00
10 h. 35′	14,95
10 h. 50′	**15,10**
11 h. 00′	14,70
11 h. 15′	14,20

Brûlure de la moitié postérieure du corps par immersion dans un bain d'eau à 90° pendant 30 secondes, à 3 h. 30′. Au sortir du bain, l'animal bien seché est remis au calorimètre. Températúre rectale 38°9.

Temps	Calories
4 h. 00′	7,10
4 h. 15′	11,40
4 h. 45′	**14,10**
5 h. 15′	14,00
5 h. 45′	13,90
6 h. 20′	13,80

Le lendemain, température rectale 37°7, un peu d'urine hémoglobinurique. L'animal n'a rien mangé (17 heures après la brûlure).

Temps	Calories
8 h. 50′	9,00
9 h. 15′	9,80
9 h. 35′	11,00
10 h. 00′	**13,40**
10 h. 15′	13,40
10 h. 30′	13,30
11 h. 00′	13,00
11 h. 20′	12,00
11 h. 60′	11,90

Température rectale 36°8. Mort à 3 heures du soir, 24 heures après la brûlure.

Expérience III. — Chien roux, 4150 gr., à jeûn depuis 10 heures. Température rectale 38°3, mis au calorimètre à 2 heures.

Temps	Calories
2 h. 30′	4,90
2 h. 45′	6,30
3 h. 00′	9,10
3 h. 15′	9,80
3 h. 45′	**11,90**
4 h. 00′	11,80
4 h. 15′	11,20

A 4 h. 30′, anesthésie chloroformique profonde et brûlure très étendue par aspersion d'eau à 98° pendant 1 minute, de presque toute la surface du corps. Mis au calorimètre à 5 h. 15′. Température rectale 38°5.

Temps	Calories
5 h. 30′	2,10
5 h. 45′	4,20
6 h. 00′	5,00
6 h. 10′	5,80
6 h. 20′	9,10
6 h. 40′	**9,80**
7 h. 00′	9,80
7 h. 15′	9,10
7 h. 30′	8,90

A la sortie de l'appareil, la température rectale est tombée à 37°2.

L'animal meurt le lendemain vers 6 heures du matin. Survie : 14 heures.

Expérience IV. — Lapin, 2180 gr., à jeûn depuis 10 heures. Température rectale 37°4. Calorimètre à 2 heures.

Temps	Calories
2 h. 20′	6,30
2 h. 40′	7,10
3 h. 05′	7,70
3 h. 25′	**8,30**
4 h. 00′	8,20
4 h. 18′	7,80

A 5 heures, on applique un lien de caoutchouc à la racine des 4 membres, ayant soin d'anémier ceux-ci par la compression manuelle des troncs artériels. Les pattes ainsi préparées sont plongées pendant 1/2 minute dans de l'eau à 80°. Le lapin est remis dans l'appareil à 5 heures.

Temps	Calories
5 h. 15′	2,10
5 h. 45′	4,10
6 h. 00′	6,20
6 h. 25′	7,10
7 h. 99′	**7,20**
7 h. 15′	7,10

Temps	Calories
7 h. 30′	7,10
8 h. 00′	6,90
8 h. 25′	6,50

Température rectale 36°2.

Le leudemain, l'animal, qui a refusé toute nourriture, émet un peu d'urine claire ne contenant pas d'hémoglobine ; œdème très léger des membres échaudés. Température rectale 36°1. Mis au calorimètre à 9 h. 20′.

Temps	Calories
9 h. 45′	4,20
10 h. 10′	4,20
10 h. 30′	4,40
11 h. 15′	5,70
11 h. 35′	6,10
12 h. 00′	**6,20**
12 h. 15′	6,15
12 h. 30′	5,70
12 h. 50′	5,60

Température rectale 36°2.

Mort le même jour, à 3 heures. (Survie : 22 heures.)

Expérience V. — Chien blanc, femelle, 4 kilogr., à jeûn depuis 12 heures. Mis au calorimètre à 8 h. 40′.

Temps	Calories
9 h. 00′	0,80
9 h. 30′	7,00
9 h. 45′	10,50
10 h. 00′	11,20
10 h. 20′	12,60
10 h. 30′	**12,70**
10 h. 45′	12,50
11 h. 00′	11,90

Température rectale 39°.

A 11 h. 30′, brûlure du ventre et des pattes postérieures, par aspersion d'eau bouillante après laquelle l'animal tombe dans un état de somnolence profonde.

A 2 heures, température rectale 38°. Mis au calorimètre à 2 heures.

Temps	Calories
2 h. 15′	2,10
2 h. 30′	4,90
3 h. 00′	6,90
3 h. 20′	7,90
3 h. 45′	10,80
4 h. 10′	**11,90**
4 h. 25′	11,30

A 5 heures, température rectale 38°1.

Temps	Calories
5 h. 15′	2,80
5 h. 45′	4,90
6 h. 10′	6,40
6 h. 45′	9,20
7 h. 10′	**10,50**
7 h. 30′	9,80

L'animal prend un peu de lait à 8 heures du soir. Le lendemain à 10 heures (23 heures après brûlure), température rectale 37°3.

10 h. 10′	3,40
10 h. 25′	4,30
10 h. 40′	5,50
11 h. 00′	6,30
11 h. 15′	8,50
11 h. 35′	**9,10**
12 h. 00′	8,30

Prend un peu de lait à 6 heures du soir. Le surlendemain à midi (49 heures après la brûlure), température rectale 37°9.

12 h. 15′	2,10
12 h, 30′	3,65
12 h. 50′	5,50
1 h. 15′	6,30
1 h. 30′	6,60
1 h. 45′	8,00
2 h. 00′	**9,00**
2 h. 10′	8,40

L'animal meurt à 4 heures (survie : 53 heures).

Expérience VI. — Chien roux, femelle, 5075 gr., à jeûn depuis 24 heures. A 9 heures mis au calorimètre. Température rectale 39°.

Temps	Calories
9 h. 13′	2,30
9 h. 35′	11,90
9 h. 55′	12,90
10 h. 10′	13,60
10 h. 45′	14,00
11 h. 00′	**14,70**
11 h. 10′	14,50
11 h. 40′	14,10
12 h. 00′	13,60

A 4 heures, injection intrarachidienne de 0,01 gr. cocaïne. Brûlure du train postérieur par l'aspersion d'eau à 96°. La sensibilité n'est pas abolie complètement, mais paraît assez fortement diminuée.

A 5 h. 15′, température rectale 38°9. On le remet dans l'appareil.

Temps	Calories
5 h. 30′	4,20
5 h. 50′	12,60
6 h. 10′	15,00
6 h. 25′	15,20
6 h. 40′	15,40
7 h. 10′	15,70
7 h. 30′	**16,20**
7 h. 55′	16,00
8 h. 10′	15,50

Prend 50 grammes de lait. Le lendemain, température rectale 38°3. Entré dans l'appareil à 10 h. 38′ (26 heures après la brûlure).

11 h. 00′	11,90
11 h. 18′	15,40
11 h. 40′	17,10
11 h. 45′	18,10
12 h. 06′	**18,60**
12 h. 12′	18,20
12 h. 35′	17,50

Le soir du même jour, à 4 heures (31 heures après la brûlure), un peu d'urine rouge. Apathie. Température rectale 39°3.

4 h. 25′	13,30
4 h. 55′	17,00
5 h. 30′	17,50
5 h. 45′	17,60
5 h. 55′	17,60
6 h. 15′	**18,10**
6 h. 30′	17,50
7 h. 00′	16,40

Refuse toute nourriture et prend 100 grammes d'eau environ. Le surlendemain de la brûlure, à 8 h. 30′, c'est-à-dire 47 heures après, la température rectale est de 39°. L'animal reste couché sur le flanc, selles diarrhéiques. Respiration superficielle.

9 h. 05′	7,70
9 h. 28′	11,20
9 h. 40′	14,30
10 h. 30′	14,30
10 h. 50′	**15,60**
11 h. 05′	14,70
11 h. 30′	14,60

Le 4e jour (72 heures après la brûlure), l'animal est remis au calorimètr e à 10 h. 30 A jeûn depuis l'avant-veille. Température rectale 39°6.

10 h. 45′	7,70
11 h. 10′	14,90
11 h. 50′	15,60
12 h. 20′	16,20

Temps	Calories
12 h. 45′	16,70
1 h. 15′	**16,90**
1 h. 45′	13,30
2 h. 00′	12,40

Refus d'aliment. Prend de l'eau. Le 5e jour (96 heures après la brûlure), température rectale 38°.

9 h. 30′	0
10 h. 00′	7,90
10 h. 35′	9,70
11 h. 05′	9,90
11 h. 30′	**10,50**
12 h. 00′	10,20
12 h. 30′	9,80

Mort à 3 heures (102 heures après la brûlure).

Expérience VII. — Chien roux, 3750 gr., à jeûn depuis 12 heures. Température rectale 38°9.

Temps	Calories
3 h. 50′	0
4 h. 00′	0,70
5 h. 00′	5,60
5 h. 40′	**7,10**
6 h. 00′	7,10
6 h. 20′	7,00
6 h. 30′	6,40

Le lendemain, à 8 heures, brûlure, sans anesthésie, du train postérieur par l'eau à 97°. Agitation très vive. Calorimétrie. Température rectale 38°2.

11 h. 30′	
11 h 40′	0,80
12 h. 20′	7,00
12 h. 35′	12,30
12 h. 50′	**12,60**
1 h. 25′	12,60
1 h. 45′	12,40

Le soir, à 6 heures (10 heures après la brûlure), température rectale 37°9.

6 h. 15′	0,70
7 h. 00′	10,50
7 h. 30′	12,30
8 h. 00′	**12,40**
8 h. 20′	12,10
8 h. 50′	11,90

A 9 heures, prend un peu de lait. Le lendemain, à 11 heures (27 heures après la brûlure), température rectale 33°7.

11 h. 30′	0,70
12 h. 00′	5,00

Temps	Calories
12 h. 30′	7,80
1 h. 00′	10,50
1 h. 15′	**12,40**
1 h. 30′	11,90

Le soir, prend du lait et un peu de pain. Le surlendemain de la brûlure, à 6 h. 35′ (58 heures après l'échaudement), température rectale 38°6.

6 h. 35′	0,60
7 h. 00′	6,30
7 h. 30′	9,10
8 h. 00′	11,90
8 h. 30′	12,00
9 h. 00′	**12,60**
9 h. 20′	12,60
9 h. 45′	12,40
10 h. 00′	11,90

Le chien mange sa ration de pain et de lait. Le 3e jour, à 2 heures (78 heures après la brûlure), température 38°4.

2 h. 20′	4,90
2 h. 50′	8,60
3 h. 10′	9,80
3 h. 40′	11,40
4 h. 00′	11,90
4 h. 15′	**12,50**
4 h. 25′	11,90

Inappétence. Selles hémorrhagiques. Mort le 5e jour. Autopsie : Quelques ulcérations duodénales.

Nos expériences peuvent, au point de vue des résultats obtenus, être classées en deux séries; l'une où le shock, aigu ou ralenti, peut être seul mis en cause pour expliquer la mort, l'autre où les opérés paraissent y avoir échappé jusqu'à un certain point.

Les cas de la première série (I, II, III, IV et V), dans lesquels la survie a été respectivement de 18, 24, 14, 22, 53 heures, montrent tous ce fait important, qu'à la suite d'une brûlure grave, de nature à produire des troubles du shock nerveux, en même temps que la température rectale s'abaisse, la quantité de radiations caloriques émises diminue dans une notable proportion; les chiens I, II, V ont été opérés sans anesthésie; quant au chien IV, brûlé pendant l'anesthésie chloroformique, la survie n'a été que de 14 heures, ce qui montre bien l'intensité de l'ébranlement nerveux ressenti. Dans tous ces cas, la même diminution calorimétrique s'est produite, débutant déjà un quart d'heure (IV), ou une demi heure (II) après l'échaudement. Dans les cas IV concernant cette fois, le lapin,

très sensible, comme on sait, aux phénomènes nerveux de la brûlure, le sang a été soustrait à l'action de la chaleur par la ligature élastique de la racine des membres, brûlés ensuite.

Cette opération n'a pas empêché la chute du rayonnement et l'hypothermie (la température tombe de 37°4 à 36°2). Cette action de la chaleur sur le sang n'intervient donc pour rien dans la production du phénomène. Quant à la cause de celui-ci, il nous faut la rapporter au ralentissement des échanges nutritifs dont nous avons plus haut montré l'existence.

Le shock de la brûlure frappe l'organisme dans ses fonctions vitales; son influence se fait sentir sur l'intimité des tissus; elle diminue l'énergie des oxydations et conséquemment la quantité de chaleur produite. Dans le cas de notre première série de recherches, nous faisons donc nôtre, la théorie qu'émettaient BOYER et GUINARD, sans l'appuyer toutefois d'aucune donnée d'expérience.

Dans les autres cas que nous rapportons, au contraire, et dans lesquels la survie a été plus longue, la brûlure agit d'une façon inverse sur le résultat obtenu ; à la suite de la vaso dilatation eutanée qui suit rapidement la constriction vasculaire périphérique, le sang qui circule en plus grande quantité dans la peau, perd davantage de son calorique ; d'où l'élévation des radiations thermiques. Un fait analogue se passe après une saignée importante; il se produit une vaso-dilatation périphérique s'accompagnant d'une augmentation du rayonnement(1).

Dans ces cas, le shock initial n'a pas été suffisamment intense, pour agir, comme inhibiteur, sur les échanges organiques; si dans la suite, ceux-ci sont influencés, cette intervention est masquée. au point de vue des mesures calorimétriques, par les effets de la vaso-dilatation périphérique, que nous avons montré être un symptôme réflexe de nature paralytique. Ainsi se trouve confirmée encore, l'action de la brûlure sur le fonctionnement du système nerveux central.

Nous avons pratiqué, dans le cas VI, une injection rachidienne de cocaïne; il faut noter à ce propos que l'influence de celle-ci sur les phénomènes thermiques, influence bien étudiée par CORIN (2), ne peut être mise en cause ici étant donnée la faible dose (0,01 gr.) injectée, et le temps écoulé entre le moment de l'injection et celui de la mise au calorimètre (plus de 1 heure et quart).

---

(1) FRÉDÉRICQ : *Des soustractions sanguines.* Mémoires couronnées. Acad. Méd. Belg., 1886.

(2) CORIN : *Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des poisons de la série de la cocaïne.* Travaux de thérapeutique expérimentale. Liège, 1894.

IV. — Etude du sang chez les brûlés.

§ I. Propriétés physiques.

Nous avons vu, dans l'exposé historique que plusieurs auteurs se sont préoccupés des altérations du sang chez les brûlés. Au point de vue spécial des propriétés physiques, nous avons cité l'opinion des observateurs (Baraduc, Bérard, Maisin, Köhler (1)) qui avaient noté, dans leurs autopsies, l'état poisseux, épaissi du sang, auquel ils faisaient jouer un rôle — purement mécanique — dans les troubles circulatoires de la brûlure. Un traitement efficace devait d'après eux, augmenter la masse liquide du sang, le fluidifier et arrêter le mouvement d'exosmose.

Tappeiner examina, à ce point de vue, le sang de 4 brûlés et y trouva une diminution de liquide. Alors que la teneur en eau est chez l'homme normal de 78,6 à 76,1 pour cent, chez la femme 76,1 à 74,5, le sang des individus brûlés en contenait respectivement 70,17; 71,61; 70,69; 78,28 °/o. Il y avait donc ici une diminution de 4 à 8 pour cent.

Hock et Schlesinger observèrent que la densité augmente pendant les premières heures après la brûlure, pour diminuer au bout d'un jour environ. Schlesinger trouva les chiffres suivants chez l'homme (densité normale 1,060).

2 heures après la brûlure	D : 1,062	
4 » » » »	D : 1,065	
18 » » » »	D : 1,068	
20 » » » »	D : 1,069	
23 » » » »	D : 1,068	mort au bout de 24 heures.

Et dans un autre cas où la survie fut de 31 heures :

6 heures après la brûlure	D : 1,072
18 » » » »	D : 1,069
27 » » » »	D : 1,061

Hock observa même 7 heures après une brûlure une densité de 1,075. Nous avons vérifié expérimentalement ces données cliniques.

Nous avons d'abord voulu nous rendre compte des variations que subissent les quantités relatives de globules et de plasma, après une brûlure. Nous avons utilisé à cet effet l'hématocrite de Daland (2).

Cet appareil est basé sur le principe de la précipitation par la force centrifuge (10.000 tours à la minute) des éléments solides renfermés dans un volume déterminé de sang, contenu dans un tube de verre très étroit, gradué en 100 parties.

---

(1) Köhler : *Ueber Thrombose und Transfusion.* (Inaug. Diss. Dorpat, 1877).

(2) Judson Daland : *Ueber die Brauchbarkeit der Centrifugalkraft für quantitativen Bluturtersuchungen.* (Arch. f. die gesammte Physiol., Bd. LX.)

Le sang doit être recueilli toujours dans les mêmes conditions; parfois nous prélévions un échantillon de sang par une incision faite à l'oreille de l'animal en expérience (il faut éviter dans ce cas d'exercer le moindre massage sur le vaisseau ouvert). D'autres fois nous avons puisé le sang directement dans une artère (carotide ou fémorale).

Le procédé à l'hématocrite présente l'avantage de ne nécessiter que quelques gouttes de sang pour son exécution. Il met aussi à l'abri des erreurs pouvant résulter d'une saignée plus importante (comme dans le procédé de HOPPE-SEYLER).

Expérience I. — Lapin de 3 kilogr., prise de sang à 4 heures (oreille).

Globules (rouges et blancs)	35 %
Plasma	65 %

A 5 heures brûlure des pattes postérieures par un bain à 86° pendant une demi minute. A 6 heures prise du sang (oreille).

Globules	37 %	
Plasma	63 %	(diminution 2 %).

A 9 heures (4 heures après), nouvelle prise de sang contenant :

Globules	39 %	
Plasma	61 %	(diminution 4 %).

Mort à 10 heures. A l'autopsie, un léger œdème des régions brûlées.

Expérience II. — Lapin de 2500 gr. A 10 heures, le sang pris par une incision de la peau d'une patte postérieure, contient :

Globules	37 %
Plasma	63 %

A 11 heures, on anémie les oreilles par compression à l'aide d'une pince de DOYEN appliquée à leur base. Les oreilles, complètement exsangues sont insensibles (les filets nerveux ont été détruits). On les plonge dans de l'eau à 68° pendant une minute. Lorsque les oreilles sont refroidies, on enlève les pinces, et la circulation se rétablit, quoique avec difficulté.

A 12 heures (1 heure après), le sang de la patte contient :

Globules	39.50 %	
Plasma	60.30 %	(diminution 2.50 %).

Le lendemain à 9 heures (22 heures après la brûlure), les oreilles sont fortement œdématiées; l'épiderme est excorié et laisse suinter une sérosité claire. Un nouvel échantillon de sang pris à la patte donne :

Globules	43 %	
Plasma	57 %	(diminution 6 %).

Le surlendemain (44 heures après la brûlure), le sang donne sensiblement le même résultat.

Globules	42.5 %	
Plasma	57.5 %	(diminution 5.5 %).

3 jours après le sang est redevenu à peu près normal :

Globules	38.5	
Plasma	61.5	(diminution 1.5 %).

L'animal guérit de sa brûlure.

Expérience III. — Chien de 20 kilogr., nous a servi à l'étude graphique.

Le 27. L'hématocrite donne, pour le sang de la carotide :

Globules	45 %
Plasma	55 %

A 6 heures, échaudement du train postérieur par l'eau à 98°. On prend un échantillon de sang à 10 heures (4 heures après).

Globules	60 %	
Plasma	40 %	(diminution 15 %).

Le 28, à 10 heures (16 heures après la brûlure), le sang de l'oreille donne :

Globules	69 %
Plasma	31 % (diminution 24 %).

Le soir du même jour, à 6 heures (24 heures après la brûlure, œdème assez prononcé des pattes échaudées. Sang de la carotide :

Globules	72 %	
Plasma	28 %	(diminution 27 %).

Le 29, à 8 heures du matin (38 heures après la brûlure), sang de l'oreille :

Globules	70 %	
Plasma	30 %	(diminution 25 %).

Mort le 30 (survie : 52 heures).

Expérience IV. — Chien de 35 kilogr. (expérience d'occlusion aortique).

Le 14, à 5 heures, l'hématocrite donne :

Globules	47 %
Plasma	53 %

A 5 h. 30′, occlusion de l'aorte abdominale suivie, 8 minutes après, de la brûlure à l'eau (92°) du train postérieur.

A 6 h. 15′ (3/4 d'heure après la brûlure), on obtient :

Globules	52 %	
Plasma	48 %	(diminution 5 %).

Le lendemain, à 10 heures (16 heures après la brûlure) il n'existe qu'un très léger œdème des membres brûlés. Le sang de l'oreille contient :

Globules	68 %	
Plasma	32 %	(diminution 21 %).

Le surlendemain, à 11 heures (41 heures après la brûlure), l'hématocrite donne

Globules	66 %	
Plasma	34 %	(diminution 19 %).

Mort le 4e jour de septicémie (foyers purulents à streptocoques dans la rate et les poumons.

Expérience V. — Chien de 12 kilogr., sang de la carotide à 4 heures.

Globules	49 %
Plasma	51 %

A 4 h. 15', anesthésie chloroformique et brûlure du ventre et du thorax à l'eau bouillante.

1/2 heure après le sang de la carotide est composé de

Globules	51 %	
Plasma	49 %	(diminution 2 %).

Le lendemain, à 10 heures (18 heures après la brûlure, sang carotidien.

Globules	69 %	
Plasma	31 %	(diminution 20 %).

Ces expériences traduisent très clairement l'épaissement du sang qui se produit chez les brûlés. La perte de liquide débute très tôt; elle est déjà sensible 1/2 heure après la brûlure (V) et va en augmentant pendant les 24 premières heures; à partir de ce moment, elle diminue, la proportion de plasma restant néanmoins inférieure à la normale. La perte de liquide a été dans ces recherches jusque 27 %. Les cas II et IV dans lesquels, bien que le sang ait été soustrait à l'action directe de la chaleur (pincement des oreilles, occlusion aortique) l'épaississement du sang à été aussi considérable, prouvent à l'évidence qu'il ne faut pas chercher la cause de ces modifications physiques dans le sang lui-même; On doit admettre ici une action directe de la chaleur sur les parois vasculaires du territoire brûlé, qui laisseraient alors transsuder la partie liquide du sang dans les tissus ambiants; ainsi se produirait cet œdème, pour ainsi dire constant dans les régions brûlées et qui ne serait qu'une amplification du phénomène de formation des phlyctènes. — Cette transsudation qui s'échappe des capillaires n'est pas seulement aqueuse, elle contient des albumines du plasma, ainsi que TAPPEINER l'a constaté. — Ainsi se trouvent anéanties les opinions de FOA (1) qui admet une action directe de la chaleur sur le plasma, et de HOCK (2) pour qui cette action s'exercerait sur les globules rouges.

Le nombre des globules augmente donc, d'une façon notable dans le sang des brûlés, proportionnellement à la perte du liquide. Les chiffres transcrits plus haut qui se rapportent à leur volume ponr 100 parties de sang, donnent en les multipliant par 100.000 le nombre de globules rouges par centimèsre cube de sang. Dans le cas n° III, ce nombre passe de 4 1/2 millions à 7.200.000. (VON HOSSLIN a trouvé chez l'homme, des chiffres de 8.960.000 de globules rouges par centimètre cube après une brûlure étendue.) Remarquons ici que les chiffres de globules se rapportent

---

(1) Revista sperimentale di freniatria et di med. legale, 1881, III.

(2) Wiener med. Wochensch., 1893, n° 17.

exclusivement aux hématies, le procédé employé ne permettant pas un dosage rigoureux des leucocytes (1).

En présence de cette constatation, il était intéressant de poursuivre les variations des autres éléments du sang. Nous avons dosé, dans ce but, la quantité d'hémaglobine, de fibrine, de résidus sec et des sels minéraux.

Dans les 4 cas de brûlures qu'il a observés chez l'homme, TAPPEINER constata que la quantité d'hémoglobine pouvait doubler. LESSER (2) a signalé une légère augmentation de la teneur du sang en hémoglobine. Quant à l'état physique de celle-ci, on constate assez souvent qu'une partie d'hémoglobine est dissoute dans le sérum; ce fait n'est cependant pas constant. Nous avons à diverses reprises, recueilli la totalité du sang de chiens brûlés, en vue de nos recherches sur sa toxicité, et nous n'avons observé la coloration du sérum que dans 3 cas sur 10. Dans nos recherches à l'hématocrite, nous l'avons rarement rencontrée. LESSER, à qui l'on doit des recherches très nombreuses sur l'hémoglobinurie, l'a rencontrée dans un grand nombre de cas.

Quant à la quantité d'hémoglobine dissoute dans le sérum, elle est toujours minime (SONNENBURG). HOPPE-SEYLER a trouvé dans deux cas 2,4 °/o, dans un autre 5 °/o de la quantité totale d'hémoglobine, passée en solution. Nous reviendrons plus loin sur cette question. N'ayant pas à notre dispositon de spectro-photomètre, seul appareil pouvant fournir des résultats rigoureux, nous nous sommes servis pour le dosage de la matière colorante, de l'hémoglobinomètre de GOWERS. Nous n'avons donc obtenu que des valeurs relatives. (Les animaux nous ont servi en même temps à d'autres recherches.) Voici quelques-unes de nos expériences :

Expérience VI. — Chien de 8 kilogr. Niveau obtenu à l'appareil de GOWERS : 40 2 heures après une brûlure étendue, le niveau dans le tube chromométrique est de 65. La teneur du sang en hémoglobine avant la brûlure, est donc avec celle du sang, 2 heures après, dans le rapport de 4 à 6,5, c'est-à-dire qu'il y a augmentation de 62,5 °/o.

Expérience VII. — Chien de 12 kilogr.

Valeur chromométrique : 46.

Après une brûlure étendue à toute la face ventrale du tronc, elle devient, après 6 heures, 58 (augmentation de 24,4 °/o).

Après 14 heures : 77 (augmentation de 70 °/o).

(1) Nous n'avons jamais, en tous cas, pas plus que HOCK, observé une augmentation des leucocytes aussi intense que celle décrite par WERTHEIM où le nombre des globules blancs égalait celui des globules rouges.

(2) Virch. Arch., Bd. 79, p. 271.

Expérience VIII. — Chien de 7 kilogr. Niveau du mélange d'eau et du sang : 52. Ligature des pattes et échaudement de celle-ci ; 8 heures après, le niveau est de 88, d'où augmentation de 5.2 à 8.8, c'est-à-dire de 69.2 %.

Les chiffres concordent complètement avec les données de l'hématocrite ; nous avons vu dans l'expérience III la proportion de globules rouges augmentée de 45 à 72 % ; ici nous obtenons une augmentation d'hémoglobine (VII) allant de 46 à 47. Il y a dans les deux cas augmentation de près du double, des globules et de l'hémoglobine. Remarquons encore (VIII) que l'augmentation d'hémoglobine se produit même si la chaleur n'a pu agir sur le sang. On peut donc attribuer l'augmentation de la valeur chromométrique, à la concentration du sang que nous avons signalée plus haut.

Quant à la qualité de l'hémoglobine le spectroscope ne nous a jamais permis de constater de modification chimique, spécialement de méthémoglobine, comme nous le verrons dans l'étude des gaz du sang.

Il nous faut rappeler ici un symptôme relativement fréquent des suites de brûlure, l'hémoglobinurie. Elle a été signalée d'alors par KLEBS (1) et a depuis fixé l'attention de nombreux auteurs. LESSER qui a déterminé le moment de son apparition conclut que ce symptôme est précoce — il se montre 1 heure environ après la brûlure — et qu'il disparait rapidement 24 heures en moyenne. Quant à sa signification, les auteurs s'accordent à la considérer comme le résultat de la destruction d'un certain nombre de globules rouges par la chaleur (STRÜMPELL (2), LANDOIS (3), etc.) destruction sur laquelle nous nous sommes étendus dans l'exposé historique.

Nos observations personnelles confirment cette manière de voir ; nous n'avons jamais rencontré l'hémoglobine dans le cas où nous avons empêché, par un des procédés déjà cités, la chaleur d'agir sur le sang lui-même. Ce symptôme ne peut, d'après la plupart des auteurs, amener la mort, il indique seulement des altérations plus ou moins étendues des globules sanguins ; c'est un effet mais non une cause.

Un élément important du sang, au point de vue qui nous occupe, est la fibrine, ou plutôt son antécédant le fibrinogène. Celui-ci nous intéressait d'autant plus qu'il est en relation très intime avec le ferment de la fibrine, auquel FOA attribuait une importance capitale, dans la mort par brûlure.

(1) Handbuch der Pathol. Anatomie. 1868.
(2) Lehrb. der spec. Pathol. et Ther. 1887, II.
(3) Lehrb. der Physiol. 1891.

Aucun auteur à notre connaissance, ne s'est occupé jusqu'ici de cet élément. Nous nous sommes servis pour le dosage de la fibrine, de la méthode de Hoppe-Seyler, classique en physiologie.

Expérience IX. — Chien roux de 25 kilogr. (taille permettant d'exclure l'influence de la saignée sur la composition du sang).

A 10 h. 30', pris dans la carotide 57,78 gr. de sang, qui fournissent 0,1805 gr. de fibrine sèche, soit 0,3141 %.

A 4 h. 30' du soir, brûlure à l'eau bouillante des 4 membres.

A 6 h. 45'. Seconde prise de 63,10 gr. de sang, contenant 0,2105 gr. de fibrine sèche, soit 0,3336 % (soit une augmentation de 0,0195 % au bout de 2 heures).

Le lendemain, à 9 h. 30', troisième prise de 59,885 gr. de sang carotidien. Ce sang fournit 0,2590 gr. de fibrine, soit 0,4325 %: il y a donc augmentation totale de 0,1184 %, 17 heures après la brûlure.

A 5 h. 30, (25 heures après la brûlure), on prélève 59,905 gr. de sang dans la carotide. Il donne 0,231 gr. de fibrine sèche, soit 0,5768 gr. %, soit une augmentation totale de 0,2622 %.

Le chien meurt le lendemain.

Ce résultat, vérifié dans d'autres expériences, est intéressant en ce qu'il nous montre que, malgré la diminution du plasma sanguin après la brûlure, il se produit une augmentation de la proportion de fibrinogène dans celui-ci. (Nous avons obtenu des chiffres identiques dans un cas de brûlure des 4 membres ligaturés au préalable, confirmation de nos idées sur l'action vasculaire de l'échauffement.) Il montre que la transsudation que nous avons signalée plus haut, ne porte pas sur tous les éléments du plasma, mais surtout — mais non exclusivement — sur sa partie aqueuse (1).

C'est encore ce que montrent les dosages du résidu sec et des sels du sang.

Le résidu sec s'obtient en laissant séjourner un poids donné de sang à l'étuve, à 120°, pendant une vingtaine d'heures, après que l'on a chassé le plus d'eau possible par l'évaporation au bain-marie. Ce résidu sec, pesé, est alors calciné et fournit le poids des sels minéraux.

Expérience X. — Chien noir de 16500 gr.

On prend dans la carotide un échantillon de sang de 11,7875 gr. En le traitant

(1) L'influence des saignées répétées ne peut entrer ici en ligne de compte; outre que la quantité de sang prélevée a toujours été faible vis-à-vis de la quantité totale, les saignées avaient dû avoir plutôt pour effet de diminuer les proportions de fibrinogène (résorption de lymphe, plus pauvre en fibrine que le sang, d'après Schmidt, Gubler et Quévenne, etc.). En attribuant une certaine influence à ces soustractions sanguines, les taux d'augmentation de fibrinogène que nous avons obtenus seraient donc plutôt trop faibles.

comme il vient d'être dit, on obtient un résidu sec du poids de 2,639 gr. Le résidu sec °/o est donc de 23,239.

Ce résidu, incinéré, fournit 0,0497 gr. de sels minéraux, soit 0,4216 °/o. L'animal est alors soumis à un échaudement étendu à tout le tronc. (Prise d'un tracé graphique de la brûlure après section des nerfs vagues au cou.) 7 heures après, une nouvelle prise de 11,0723 gr. de sang donne un résidu sec de 2,9093 gr., soit 26,275 °/o, et un poids de cendres de 0,0503 gr., soit °/o 0,4542.

Nous obtenons donc ici, 7 heures après la brûlure, une augmentation de résidu sec égale à 0,34 gr. et une augmentation des cendres de 0,0326 gr. pour 100 gr. de sang; le résidu sec, qui comprend tout le sang, moins l'eau, est donc accru de 8 °/o environ, le poids des sels (surtout le fer de l'hémoglobine) de 14 °/o environ.

Ce résultat est l'expression de l'épaississement du sang et de l'augmentation de la quantité d'hémoglobine.

Nous ne nous étendrons pas sur les chiffres d'autres expériences qui nous conduiraient aux mêmes constatations.

Nous pouvons de nos recherches conclure ce qui suit :

1° Il se produit après les brûlures un épaississement du sang, d'autant plus marqué que la brûlure a été plus étendue.

Cet épaississement se traduit par une augmentation relative *a)* du nombre des globules qui peut passer jusqu'au double de sa valeur, *b)* par un accroissement de matière colorante, *c)* par une augmentation du résidu sec et des cendres.

2° Il débute immédiatement après la brûlure et diminue 24 heures après.

3° Il s'explique par une transsudation de plasma dans les tissus échaudés qui s'œdématient. Cette transsudation ne porte pas sur le plasma en totalité; une certaine proportion de fibrinogène est retenue dans les vaisseaux.

4° Cette transsudation est due exclusivement à l'action de la chaleur sur les parois vasculaires, et non à une action sur le plasma sanguin, comme le pense FOA, ou sur les globules rouges, comme l'admettent HOCK et SCHLESINGER.

5° La dissolution de l'hémoglobine dans le plasma, et son passage dans l'urine (hémoglobinurie) nous paraissent bien dues aux altérations d'un certain nombre de globules rouges causées directement par leur contact avec l'agent thermique.

§ II. Coagulabilité.

Etant donnée la multiplicité des altérations décrites dans le sang des brûlés, on est en droit de se demander si le processus de coagulation n'est pas modifié par la brûlure. Ce point spécial n'a fait encore l'objet d'aucune recherche expérimentale.

Plusieurs auteurs ont cherché, à l'autopsie, l'état fluide ou coagulé du sang dans le cœur et les gros vaisseaux; les données recueillies sont extrêmement discordantes, ce qui devait arriver a priori, si l'on songe aux multiples conditions (la durée de l'agonie entr'autres) qui influencent les résultats obtenus, et que ces auteurs négligent, pour la plupart, de fixer dans la mesure du possible.

Quant à la coagulabilité du sang pendant la vie, Köhler(1) observe une diminution de celle-ci après la brûlure, mais sans donner de détails à ce sujet.

Nous avons suivi, pour mesurer le temps au bout duquel le sang se coagule après sa sortie des vaisseaux, le modus operandi recommandé par Hayem(2), qui consiste à recevoir une quantité de sang, — toujours la même — directement à sa sortie du vaisseau, dans une petite éprouvette qu'on laisse s'emplir jusqu'à un niveau marqué d'avance. On note avec soin la température du milieu, et le temps devant servir de mesure à la coagulabilité, est compté d'une manière uniforme depuis l'issue de la première goutte jusqu'au moment où l'on peut retourner le vase, sans que la masse se déforme. On arrive ainsi avec un peu d'habitude, à une approximation suffisante (10 à 15 secondes). Ce procédé semble plus exact que les autres (procédé du cheveu, de Vierordt, etc.) Afin d'obtenir des résultats concordants, il faut de toute nécessité, multiplier les examens et prendre des moyennes; Hayem attire l'attention, avec raison, sur les multiples causes perturbatrices qui peuvent agir sur le processus de la coagulation. Nous avons taché de nous tenir toujours strictement dans les mêmes conditions.

Voici le résumé de quelques unes de nos expériences :

Expérience I. — Chien blanc de 25 kilogr ; temps de la coagulation du sang retiré de la carotide : 2′15″ à 2′45″.

A 4 h. 30′, brûlure du ventre, du thorax et des pattes postérieures (eau 98°) sans anesthésie.

A 5 heures (30 minutes après), temps : 2′10″ à 2′30″.

---

(1) Loco cit.

(2) Hayem : *Le sang et ses altérations anatomiques*. Paris, 1889, p. 324.

A 6 h. 45′ (2 h. 30′ après), temps : 1′ à 1′15″.

A 8 h. 30′ (4 heures après), temps : 1′ à 1′20″.

Le lendemain, à 9 h. 30′ (17 heures après), temps : 2′45″ à 3′.

Le lendemain, à 4 heures (23 heures après), temps : 2′30″ à 2′45″.

Le surlendemain, à 8 heures matin (39 heures après), temps : 6′.

Mort le même jour, le soir, après une longue agonie. A l'autopsie, les 2 ventricules sont presque complètement remplis de caillots fibrineux, décolorés, se prolongeant dans la crosse aortique.

Expérience II. — Chien noir de 13 kilogr.

A 5 heures, sang artériel ; temps de coagulation 3′ à 3′20″.

A 6 heures, brûlure des 4 membres, anémiés et ligaturés à l'aide de forts tubes de caoutchouc appliqués aussi haut que possible (eau bouillante, aspersion successive des 4 pattes).

A 6 h. 15′, temps : 1′ à 1′25″.

A 6 h. 45′, temps : 50″ à 1′10″ (45 minutes après la brûlure).

Le lendemain, à 9 heures (15 heures après l'échaudement), temps : 1′30″ à 2′.

A 6 heures du soir (24 heures après brûlure), temps : 2′ à 2′30″.

Le surlendemain, à 10 heures (40 heures après brûlure), temps : 4′ à 4′30″.

Le chien est aspergé une deuxième fois d'eau bouillante, sur le thorax et l'abdomen. Une demie heure après la brûlure, le temps de coagulation est de nouveau retombé de 1′15 à 1′45″ et 1 h. 30′ après la brûlure la coagulation est achevée au bout de 1′.

Le chien est trouvé mort le lendemain matin.

Expérience III. — Chien roux de 25 kilogr. (chien de l'expérience IX du dosage de la fibrine).

A 9 heures, temps : 2′30″ à 3′.

A 4 h. 30′, brûlure des 4 membres (1 heure après), 1′10″ à 1′25″.

L'éprouvette conservée jusqu'au lendemain montre, au dessus du coagulam, une mince couche de serum coloré, par l'hémoglobine.

Le lendemain, à 12 heures (19 h. 30′ après la brûlure), temps : 3′ à 3′10″.

Le soir, à 5 heures (23 h. 30′ après la brûlure), temps : 8′ à 8′15″.

Mort le lendemain.

Expérience IV. — Chien de 8500 gr. Temps de la coagulation du sang, donné par une incision de l'oreille, 2′40″ à 3′10″.

Brûlure du train postérieur à 8 heures matin.

Le soir, à 7 heures (11 heures après), temps : 1′45″ à 2′15″.

Le lendemain, à 12 heures (28 heures après), tempo : 4′50″ à 5′15″.

A 7 heures soir (37 heures après), temps : 9′.

Le surlendemain, à 11 heures matin (53 heures après), temps : 3′ à 3′20″.

Expérience V. — Chien de 12 kilogr. (de l'expérience V du § précédent). Sang de la carotide droite, temps 3′ à 3′20″.

Brûlure du train postérieur à 4 heures.

Une demie heure après, temps : 2′30″ à 2″45″.

Le lendemain, à 3 heures (23 heures après), temps 8′30″ à 9′.

Mort à 6 heures.

La conclusion qui s'impose à l'examen de ces données de l'expérience, est qu'immédiatement après la brûlure, le sang devient plus coagulable, et que sa coagulabilité après être arrivée à un maximum — dans les 24 heures — diminue ensuite, pour redevenir presque normale (IV).

Le temps de la coagulation peut être déjà diminué de moitié, un quart d'heure après un échaudement étendu (II). Les phénomènes se montrent, malgé la soustraction du sang à l'action de la chaleur, et ils paraissent même être encore accentués (II).

Quel est le mécanisme de ces variations de la coagulabilité?

Nous avons vu plus haut qu'après la brûlure, le sang se concentre, et qu'il y a notamment augmentation de la proportion de fibrinogène. Or, celui-ci devrait retarder plutôt le moment de la coagulation, et sa diminution le hâter. C'est un fait bien connu en physiologie qu'après une saignée, par exemple, lorsque la résorption de lymphe intersticielle a dilué le sang et diminué sa teneur en fibrinogène, le sang se coagule beaucoup plus vite; tandis que si le sang contient une forte proportion de fibrinogène (sang de cheval 5 à 8 pour 1000) il se coagule d'une façon très lente, et peut même présenter la particularité connue sous le nom de « Crusta phlogistica ». Dans les premières heures qui suivent la brûlure, l'augmentation de fibrinogène devrait donc retarder la coagulation; c'est l'inverse qui se produit.

Remarquons que dans le cas (III), nous avons constaté la coloration du sérum par l'hémoglobine, l'augmentation de la coagulabilité peut s'expliquer en partie par le fait du passage de la matière colorante en solution (Naunyn a montré que l'injection intra-vasculaire d'hémoglobine dissoute, provoque la formation d'une quantité considérable de ferment de la fibrine, et la production de coagulation intra-vasculaire parfois mortelle).

Mais dans les autres cas, où nous n'avons pu trouver cette hémoglobinémie (qui est, soit dit en passant, très appréciable à l'hématocrite), cette explication ne peut suffire, et nous sommes amenés à admettre une augmentation du ferment de la fibrine, indépendante du passage de l'hémoglobine en solution. Quelle serait la cause de cette production exagérée de ferment? Le cas n° II (ligature préalable des membres anémiés, avant la brûlure) est encore instructif à ce point de vue; nous y voyons que la coagulation est même plus avancée que dans les autres cas, alors que la chaleur n'a pu agir que sur les vaisseaux. On nous objectera, il est vrai, que la ligature de la racine des pattes, au tube d'Esmarch a eu pour résultat de léser les parois vasculaires ou du moins de comprimer les endothélium et de le rendre plus rugueux, d'où, comme l'a montré

ALEX. SCHMIDT, surproduction de ferment. Il est peu facile d'échapper à cette critique, car si l'on veut soustraire le sang à l'action de la chaleur, on court toujours le risque, quelque soit le procédé employé, de léser en quelque point la paroi interne des vaisseaux. Or, nous nous sommes aperçus que, si l'on pratique la ligature des pattes postérieures chez un chien et si l'on examine la coagulabilité avant l'opération, un quart d'heure après le rétablissement de la circulation dans les membres, on ne trouve pas de modification appréciable de la rapidité de la coagulation. Cette critique tombe donc devant le rapprochement de ces deux expériences. Mais rien ne nous empêche d'admettre que cés lésions vasculaires, nécessaires à la production du ferment, sont produites par la chaleur elle-même. Nous avons vu, en discutant la pathogénie de la dyspnée de chaleur, que le tissu sous-cutané voit sa température s'élever sensiblement sous l'action de l'échaudement de la peau (LESSER, WERTHEIM, etc.).

A fortiori faut-il admettre que les capillaires et même les vaisseaux plus importants du derme lui-même sont soumis à une élévation de température beaucoup plus considérable. Chez nos chiens, après l'échaudement, les téguments, même dans les parties glabres, restaient brûlants pendant au moins une demi minute. Voilà donc réalisées les conditions qui permettent, grâce aux lésions de l'endothélium, la production exagérée du ferment fibrineux.

Nous rappellerons ici que FOA avait émis, sans l'appuyer d'aucune recherche in anima vili, cette théorie que la mort par brûlure serait due à une intoxication par le ferment de la fibrine. Sans vouloir le suivre dans son exclusivisme, nous pensons que cette substance a été peut-être trop négligée dans l'interprétation de certaines conséquences de la brûlure (thromboses et embolies signalées par divers auteurs) et dont la gravité ne peut être mise en doute.

Nous concluons donc(1) qu'il y a vraisemblablement surproduction de ferment de la fibrine, et que celle-ci est due selon toute apparence encore à l'action de la chaleur sur la paroi des vaisseaux.

Quant à la diminution de la coagulabilité du sang, qui se montre plus de 24 heures après une brûlure, nous pensons qu'elle est en rapport avec

(1) Nous n'hésitons nullement à reconnaitre que nous sommes arrivés à cette hypothèse par exclusion ; mais jusqu'à preuve du contraire, elle semble se rapprocher le plus des faits actuellementt connus sur les phénomènes si obscurs encore de la coagulation du sang, et l'on doit reconnaître à nos arguments au moins une grande probabilité. Nous ne disposons malheureusement aujourd'hui d'aucun moyen rigoureux de doser le ferment de fibrine, cet « être de raison », comme l'appelle CORIN (loco cit.).

l'accroissement de la proportion de fibrine. Elle coïncide en effet, avec le maximum de celle-ci (Expérience IV).

On voit par nos expériences que le retard apporté à la « prise » du sang peut être très considérable (III, IV et V).

La diminution de la coagulabilité est donc un fait tardif; il avait frappé déjà notre attention lorsque nous nous sommes occupés de la partie graphique de ce travail; lorsqu'en effet nous prenions un tracé chez un animal brûlé depuis plus d'un jour, la canule carotidienne pouvait rester pendant plusieurs heures sans s'obstruer par un coagulum, alors qu'immédiatement après la brûlure et malgré la présence de $MgSO_4$ en solution saturée, il se produisait à tout instant des caillots dans la lumière de l'instrument.

C'est encore à la diminution de la coagulabilité du sang un ou deux jours après la brûlure, que nous attribuons les ecchymoses sous-pleurales que nous avons trouvées dans certains cas chez des chiens morts d'asphyxie par occlusion trachéale, un certain temps après une brûlure grave. Nous avons vu au chapitre des fonctions bulbaires que parfois, bien que la hausse de pression fût minime lors de l'asphyxie, nous avons rencontré un semis d'ecchymoses sous les plèvres, particulièrement dans les sillons interlobaires. On sait que le chien se prête mal a la production de ces ecchymoses, à cause de la rapide coagulabilité de son sang (Corin (1)). Il faut, pour les produire à coup sûr, dans les expériences, commencer par rendre le sang incoagulable par une injection d'extrait de sangsues ou de peptone; la brûlure produit le même effet que celle-ci; la diminution de la coagulabilité, 24 ou 30 heures après une brûlure, permet l'apparition des ecchymoses, lors d'une hausse de pression légère coïncidant avec un arrêt respiratoire.

§ III. Gaz du sang.

Les seuls auteurs qui se soient occupés de la variation de la composition des gaz du sang chez les brûlés, sont à notre connaissance, Boyer et Guinard. Encore disent-ils ne pouvoir interpréter dans aucun sens les résultats auxquels ils sont parvenus et parmi lesquels plusieurs sont absolument discordants. Pour ceux qu'ils publient, et qui sont assez comparables, il faut remarquer que les auteurs ont négligé de fixer d'une façon précise le temps écoulé entre leurs analyses. Quoiqu'il en soit, voici les seuls résultats utilisables de leur étude.

(1) Corin : Congrès de Méd. Lég. Brux., 1897.

Le 1er chiffre se rapporte au sang avant la brûlure (sang veineux); le 2e chiffre au sang après. — Les quantités sont calculées par 100 c.c. de sang.

	Moment de l'analyse après la brûlure	Quantité totale de gaz	Oxygène	CO_2	Azote
1	Lendemain	67 — 52	14 — 15	49 — 15	3 — 1
2	»	67 — 49	16 — 16	48 — 31	2 — 1
3	»	68 — 52	18 — 17	47 — 33	2 — 1,6

Ces résultats montrent une diminution du continu gazeux de sang après la brûlure; cette diminution portant surtout sur l'acide carbonique; l'oxygène est diminué dans un cas, augmenté dans un autre, et il reste au même taux dans un troisième. Il en est de même de l'azote.

Nous avons, pour l'extraction des gaz du sang, utilisé toujours le même procédé, fait auquel nous attribuons la constance de nos résultats. Un chien de forte taille étant fixé sur le dos, la jugulaire droite ou gauche est isolée et une ligature appliquée sur son bout périphérique; nous introduisons, par une petite boutonnière faite à la paroi du vaisseau, maintenu comprimé entre les doigts, le bec d'une sonde métallique nickelée de 3 à 4 millim. de diamètre; l'autre extrémité de celle-ci est terminée par un bout de tube de caoutchouc fermé par une pince à pression; tout l'instrument est rempli d'une solution de sérum physiologique (afin d'éviter l'introduction de l'air dans les vaisseaux). Le bec de la sonde est poussé avec précaution vers le milieu de la hauteur du ventricule droit. Cette opération se fait évidemment sous le couvert de l'asepsie; on ouvre immédiatement la pince à pression jusqu'à ce que le sang arrive à sortir de la sonde, et cela afin de chasser la solution introduite avec l'instrument. La sonde est mise alors en relation avec le bout supérieur d'une burette graduée, remplie de mercure; celui-ci s'écoule par la partie inférieure dans une seconde burette mobile en communication avec la première au moyen d'un tube de caoutchouc; on peut, en abaissant cette burette mobile, faire pénétrer dans la première une quantité exactement mesurée (au dizième de c.c. près) de sang que l'on injecte dans le ballon d'une pompe à mercure de GRÉHANT. Opérant sur le sang complet et non sur le plasma, nous n'avons pas introduit de liquide acide dans le ballon afin de dégager le CO_2 des carbonates alcalins du sang; on sait, en effet, que l'hémoglobine jouit de la propriété de décomposer ces carbonates dans le vide chaud.

Le ballon dans lequel on a fait le vide, au préalable est noyé complètement dans un bain d'eau que l'on peut porter à l'ébullition. Tous les joints de l'appareil sont enfermés dans des manchons remplis d'eau. Nous

avons fait l'analyse des gaz extraits, en nous servant de la méthode d'absorption de l'oxygène par l'acide pyrogallique, après que l'on a absorbé CO_2 par la potasse caustique; on note soigneusement la température et la pression barométrique, et les volumes obtenus sont ramenés à 0° et à la pression de 760 millimètres. Les volumes sont enfin calculés pour 100 c.c. de sang (l'analyse portant sur 50 c.c. environ).

Expérience I. — Chien noir de 40 kilogr., morphine 0,40. Sang de la jugulaire externe droite, à 5 h. 25', température rectale 37°8.

Volume total	63,8 c.c.
CO_2	43,2 c.c.
O_2	16,1 c.c.
N	4,5 c.c.

A 6 h. 15', brûlure des membres inférieurs à l'eau à 98°.

Une 1/2 heure après, à 6 h. 45', température rectale 35°9. Le sang de la jugulaire donne :

Volume total	48,4 c.c.
CO_2	29,6 c.c.
O_2	14 c.c.
N	4,8 c.c.

Mort accidentellement le lendemain. (Entrée d'air dans la jugulaire.)

Expérience II. — Chien blanc de 15 kilogr., morphine 25 centigr.

A 4 heures, 25 c.c. de sang, cœur droit.

CO_2	71 c.c.
O_2	11,3 c.c.
N	3,9 c.c.
Volume total	86,2 c.c.

A 4 h. 55' occlusion de l'aorte abdominale. A 5 heures, brûlure à l'eau (98°) du train postérieur. Une 1/2 heure après, prise du sang, cœur droit.

CO_2	57,2 c.c.
O_2	10,4 c.c.
N	4,1 c.c.
Volume total	71,7 c.c.

Mort le lendemain matin.

Expérience III. — Chien de chasse de 13 kilogr., injection de morphine : 15 centigr Sang extrait du ventricule droit.

CO_2	70 c.c.
O_2	16 c.c
N	2 c.c.
Volume total	88 c.c.

L'animal est aspergé d'eau à 95° pendant une demie minute, 2 heures, après une prise de sang donne :

CO_2	59,4 c.c.
O_2	11,7 c.c.
N	2,4 c.c.
Volume total	73,5 c.c.

Mort le lendemain.

Expérience IV. — Chien noir de 13 kilogr. A 3 heures, sang cœur droit. Température rectale : 37°3.

CO_2	51,9 c.c.
O_2	13,9 c.c.
N	3 c.c.
Volume total	68,8 c.c.

A 4 heures, brûlure de tout le tronc et des pattes postérieures, eau 99°.

A 5 h. 30', température rectale : 38°2. Sang cœur droit :

CO_2	43,6 c.c.
O_2	10,4 c.c.
N	5,1 c.c.
Volume total	59,1 c.c.

Le lendemain, à 10 heures (18 heures après), température rectale : 37°4. Sang cœur droit :

CO_2	42,1 c.c.
O_2	5,6 c.c.
N	1,8 c.c.
Volume total	49,5 c.c.

Mort 36 heures après la brûlure d'infection purulente (à la suite des prises de sang).

Expérience V. — Chien noir de 20 kilogr., non anesthésié, sang du cœur droit. A 4 heures, température rectale 38°6 :

CO_2	50,3 c.c.
O_2	14,1 c.c.
N	5,2 c.c.
Volume total	69,6 c.c.

A 5 heures, brûlure du train postérieur par l'eau à 99° ; à 6 h. 30', température rectale 39°, le sang du cœur droit contient :

CO_2	45,2 c.c.
O_2	10,9 c.c.
N	6,3 c.c.
Volume total	62,4 c.3.

Le lendemain, température rectale 39°2, à midi :

CO_2	43,4 c.c.
O_2	11 c.c.
N	4 c.c.
Volume total	58,4 c.c.

Mort le surlendemain.

Expérience VI. — Chien noir de 15 kilogr.; sang du cœur droit, température rectale 38°5.

CO_2	68 c.c.
O_2	16 c.c.
N	4,4 c.c.
Volume total	88,4 c.c.

Brûlure à l'eau (96°) de la face ventrale, du tronc des membres.

Le lendemain, 26 heures après la brûlure, température rectale 36°. Le sang est poisseux, très coagulable. Le sang du cœur droit donne :

CO_2	53,7 c.c.
O_2	14,8 c.c.
N	5,3 c.c.
Volume total	73,8 c.c.

Le lendemain on fait une nouvelle prise de sang, qui fournit :

CO_2	43,2 c.c.
O_2	13,3 c.c.
N	3,6 c.c.
Volume total	60,1 c.c.

Les résultats de ces recherches sont absolument concordants. Il se fait après la brûlure et très rapidement après (phénomène constaté déjà au bout d'une 1/2 heure) une diminution très sensible de la totalité des gaz du sang.

Sur quel élément cette diminution porte-t-elle? Comme Boyer et Guinard le constatent, c'est surtout l'acide carbonique qui diminue; dans le cas n° I il tombe de 43,2 à 29,6 pour 100 c.c. de sang, dans les autres cas, la chute est un peu moins rapide. De son côté l'oxygène est diminué, mais dans des proportions plus faibles; la chute est la plus accusée dans le cas n° 3 où elle va de 16 à 11,7 %. Au bout d'un certain temps (1/2 heure, expérience V), cette diminution d'oxygène cesse; elle peut cependant continuer encore (expérience IV) jusqu'à 18 heures après la brûlure; à partir de 24 heures environ (expérience VI) la quantité d'oxygène reste stationnaire.

Quant à l'azote, il est, soit légèrement augmentée, soit légèrement diminué, mais ses variations restent dans des limites physiologiques.

De leurs expériences, Boyer et Guinard ne peuvent, disent-ils, tirer aucune conclusion. La concordance de tous nos résultats permet d'émettre les idées suivantes :

La diminution de CO_2 s'explique très facilement par la diminution du plasma, la concentration du sang. On sait, en effet, que l'acide carbonique est fixé à l'état de carbonates et de bicarbonates, surtout dans le plasma sanguin; une légère quantité seulement est fixée dans les globules.

Pour ce qui est de l'oxygène, on sait qu'il est fixé par les globules, et spécialement pour l'hémoglobine. C'est donc là que nous devons chercher la cause de sa diminution. Nous savons d'autre part que au moment où les gaz sont diminués, la quantité d'hémoglobine est augmentée — doublée même dans certains cas — (voir § I). Dans l'expérience II — analyse des gaz du sang avant et après la brûlure du train postérieur chez un animal dont l'aorte abdominale a été obstruée temporairement — la diminution de l'oxygène est à peine sensible (11,3 à 10,4 c.c. pour %) et même, peut-on dire pratiquement nulle. Si l'on rapproche ces faits, on arrive à la conclusion qu'après la brûlure, l'hémoglobine est altérée dans sa composition chimique à tel point qu'une quantité plus grande de cette substance parvient à fixer moins d'oxygène que la dose habituelle d'hémoglobine normale. Cette altération est évidemment due à l'action directe de la chaleur (Expérience II). En quoi consiste-t-elle exactement?

Nous ne pouvons actuellement répondre à cette question que par des hypothèses. Nous avons vainement cherché, par l'examen spectroscopique, des altérations visibles de la matière colorante, spécialement au point de vue de la formation de méthomoglobine(1). Tous les auteurs signalent — et nous l'avons observé maintes fois nous-mêmes — la teinte « noire » du sang brûlé. Le sang qui présente cette teinte ne se différencie au spectroscope du sang normal, que par sa concentration plus forte; toujours les deux raies de l'oxyhémoglobine se montrent, bien caractéristiques, quelque soit le moment où l'on fasse la prise du sang.

Les recherches dans cette voie, à l'aide des procédés spéciaux, présenteraient certainement un intérêt capital. On connait jusqu'à présent très peu les modifications chimiques de l'hémoglobine dans le sang en circulation ; on a signalé des combinaisons avec l'oxyde de carbone, l'acide cyanhydrique, l'acéthylène, le protoxyde d'azote, l'acide carbonique; on connaît enfin la méthémoglobine; il apparait comme certain a priori que d'autres modifications chimiques soient possibles. Pour ce qui est de celles qui nous occupent nous ne pouvons actuellement rien préciser, nous réservant de poursuivre nos recherches dans cette voie.

Mais nous ne sommes pas en mesure de nier les altérations — fonctionnelles ou autres — des érythrocytes. Le stroma globulaire joue, en effet, un rôle dans l'oxydation de la matière colorante. PREYER(2) a montré

(1) LESSER signale toujours les 2 raies de l'oxyhémoglobine dans les urines rouges de ses chiens brûlés.

(2) Cité par LANDOIS. (Lehrb. des Phys. Wien. 1891, p. 66.)

que l'absorption d'oxygène est plus rapide pour le sang lui-même que pour une solution d'hémoglobine. Quel que soit le rôle du corps cellulaire — rôle dont on ne connait rien jusqu'à présent — la cessation de son intervention expliquerait une partie de cette chute dans la teneur du sang en l'oxygène. Nous serions ramenés ainsi à la théorie de LESSER (altérations fonctionelles des globules rouges) que l'on a tant combattue sans pouvoir en démontrer complètement l'inexactitude.

§ IV. TOXICITÉ.

Nous avons ensuite cherché à vérifier les faits encore si controversés, de la toxicité du sang et des tissus soumis à la brûlure.

Dans une première série d'expériences, nous avons procédé de la façon suivante :

A des chiens brûlés, après un temps variable, nous recueillons, asceptiquement par une saignée de la carotide, la totalité du sang, dans un flacon stérilisé ; dans ce flacon plongent deux tubes, l'un destiné à conduire le contenu au dehors, l'autre — fermé par un tampon d'ouate — à laisser pénétrer l'air. On laisse le sang se coaguler, et au bout de 24 à 48 heures, on obtient la totalité du sérum par rétraction du caillot. C'est ce sérum, que nous injectons aseptiquement, dans la jugulaire d'un autre chien normal, lequel est observé d'une façon minutieuse.

Dans une autre série, nous procédons à une transfusion du sang complet, en mettant la carotide du chien brûlé en relation avec la jugulaire d'un autre chien du même poids, ou bien en utilisant les vaisseaux fémoraux. Les chiens injectés ont été dans un certain nombre de cas, anémiés avant l'injection, par une saignée plus ou moins abondante. Dans un cas nous avons saigné l'animal réactif, à blanc, pour lui transfuser immédiatement du sang de chien brûlé.

Nous avons aussi, dans certain cas de transfusion, fait précéder celle-ci d'une injection d'extrait de sangsues stérilisé par l'ébullition afin d'empêcher la formation éventuelle de caillots. Nous ne rapporterons pas ici les protocoles de nos expériences, qui nous ont toutes donné, sans exception aucune, des résultats complètement négatifs. Nos chiens injectés n'ont jamais présenté le moindre symptôme morbide ; la température rectale n'a jamais varié, et les urines n'ont dans aucun cas été colorées. Nous avons vu dans notre court exposé historique que, alors que certains observateurs sont arrivés aux mêmes résultats négatifs (TROJANOFF, SCHJERNING) d'autres au contraire (AWDAKOW, TOMASOLI, etc.), disent avoir pu reproduire par l'injection intraveineuse de sang de chien brûlé,

à un autre chien, les symptômes que le premier présentait. Il faut faire remarquer que la symptomatologie des brûlures est loin d'être une chose uniforme. On ne voit pas comment cette injection pourrait reproduire les phénomènes que nous avons attribués : 1° au shock, par exemple, et qui consistent dans les troubles vasculaires et respiratoires tardifs que nous avons étudiés; 2° ou au ralentissement des échanges nutritifs; 3° ou enfin aux altérations sanguines dûes à la chaleur. Dans un certain nombre d'expériences de transfusion, les premières en date (LESSER, etc.), on est en droit d'incriminer au défaut d'asepsie pendant l'opération; le même reproche peut-il s'appliquer aux autres, ou faut-il faire en ligne de compte, comme le pense SCHJERNING, la défibrination du sang avant l'injection?

Quoiqu'il en soit, le résultat négatif de nos recherches nous interdit d'attacher aucune créance aux conclusions que ces auteurs donnent de leurs essais.

Nous avons aussi recherché si le sang n'est pas le siège, à certain moment, après la brûlure — d'un envahissement microbien —, et nous pensions a priori assister à une invasion de la circulation, soit par les germes ordinaires de la suppuration, ou de la putréfaction, soit par les microbes intestinaux. Nous avons fait alors des prises aseptiques de sang en tubes scellés, de même que des ensemensements sur gélatine (tubes et plaques), sur bouillon et sur gélose. Dans les tubes scellés, l'oxyhémoglobine ne s'est jamais réduite — indice de l'absence de germes aérobies — et nos cultures sont restées vierges.

Nous avons obtenu un seul résultat positif — dans le cas d'un chien brûlé ayant subi l'occlusion de l'aorte ordinaire —; cette dernière opération a vraisemblablement introduit dans ce cas-ci un certain nombre de germes dans la circulation; la rate et les poumons nous ont montré de nombreux foyers purulents à streptocoquee dorés, TSCHMARKE (loc. cit., p. 374) dit avoir observé une infection par streptocoques dans un cas de brûlure par la chaux vive; outre que l'on peut attribuer à l'infection des escharres (survie 6 jours) il faut remarquer que l'examen bactériologique du sang n'a été fait qu'après la mort (l'auteur ne cite pas combien de temps après), ce qui enlève une bonne partie de son importance à ce résultat positif.

Nous concluons donc que 1° la transfusion de chien brûlé — soit le sang total, soit le sérum seul — n'est toxique à aucun moment après la brûlure, pour d'autres chiens — normaux ou anémiés au préalable; 2° il ne se produit pas après la brûlure d'envahissement microbien du sang, que l'on puisse rapporter directement à celle-ci.

Nous avons passé sous silence jusqu'ici les altérations des globules

sanguins; ces altérations ont été bien observées et minitieusement décrites par les auteurs; nous n'ajouterons rien à leur description. Nous rappellerons seulement ici que, sur la foi de notre analyse des gaz du sang, nous avons admis des altérations spéciales de la matière colorante — que nous ne pouvons préciser autrement pour l'instant, étant donnée l'insuffisance de l'état de la chimie sur cette question, et nous avons dit ne pouvoir exclure les altérations du stroma globulaire — s'accompagnant ou non de lésions histologique. (La vitalité du protoplasme ne peut-elle être modifiée, même sans modifications visibles extérieurement ?)

Quoiqu'il en soit, nous avons tout lieu jusqu'ici d'attribuer un certain rôle au sang et à ses modifications dans la pathogénie de la mort par brûlure. Cette conviction s'appuye sur les faits suivants :

a) La brûlure du train postérieur chez un chien dont l'aorte abdominale est obstruée temporairement, permet une survie plus longue que si le sang a été laissé au contact de la chaleur; il ne se produit pas d'hémoglobinurie, et la teneur du sang en oxygène n'est pas diminuée sensiblement. (Les capillaires de la peau ne sont jamais, il est vrai, absolument exsangues après l'opération sur l'aorte; un certain nombre de globules rouges peuvent alors être altérés par la chaleur.) L'occlusion aortique n'empêche pas cependant les conséquences désastreuses du shock, et les autres manifestations secondaires tenant à la dénutrition, à la suppuration, etc. Elle est du reste, par elle-même, une opération grave.

b) La ligature des membres, anémiés par compression, avant la brûlure de ceux-ci, produit les mêmes effets empêchants que l'occlusion aortique, mais à un degré plus considérable; nous avons vu survivre plusieurs animaux à des brûlures de l'espèce, et qui sont parvenus à surmonter les suites du shock ralenti.

c) Si l'on comprime à l'aide de pinces de Doyen, la base des deux oreilles anémiées au préalable chez un lapin, de façon à obstruer les vaisseaux et à léser dans une certaine mesure les filets nerveux des oreilles, l'échaudement de celles-ci, suivi du rétablissement de la circulation, permet à l'animal de survivre à ses brûlures. Le shock est entravé par les lésions des nerfs sensibles; il peut succomber 5 ou 6 jours après, si les oreilles, œdématiées (voir plus haut), sont le siège de la suppuration.

V. — Toxicité des tissus.

Lorsque nous avons entrepris ce travail, nous avons été séduit par les conclusions de ces auteurs qui attribuent la mort des brûlés à une intoxication ptomaïnique. Les résultats qu'ils publient ont, comme nous

l'avons montré dans la partie bibliographique, une allure absolument définitive, et semblent avoir tranché la question. Les résultats de nos expériences sur la non-toxicité du sang de brûlé, nous firent bientôt changer d'opinion; mais pour nous mettre à l'abri de ce reproche que le « poison des brûlés » n'existe dans le sang qu'en dose extrêmement faible ? (AJELLO et PARASCANDOLO), nous avons voulu vérifier les conclusions de ces auteurs, en nous servant des mêmes procédés. Plusieurs chiens qui nous avaient servi à d'autres recherches et qui avaient subi des brûlures graves, ont été sacrifiés — à des moments variant entre 6 et 48 heures après l'échaudement — par la saignée de la carotide; le sang a été recueilli aseptiquement. Nous avons ensuite, au moment de la mort, recueilli, après asepsie du champ opératoire, des fragments de peau, avec son tissu cellulaire, et de muscles de la région brûlée; ces organes, de même que le sang ont été traités par la méthode de BRIEGER (pour la peptotoxine) — employée par KIJANITZIN et les auteurs cités plus haut — dans un appareil extracteur de grandes dimensions. Dans certains cas, nous avons obtenu un résidu jaune-brunâtre à odeur désagréable donnant dans l'eau une solution brune un peu trouble; mais ce résidu n'a jamais présenté les réactions spéciales des ptomaïnes, son injection à des grenouilles et à des chiens de petite taille n'a jamais produit le moindre symptôme pathologique (1). Ces résultats négatifs, joints à la non-toxicité du sang, nous engagent à faire toutes nos réserves sur les constatations de ces auteurs. S'il était même prouvé que dans certaines conditions, les produits toxiques qui pourraient se former par l'action de la chaleur sur les tissus vivants (2), jouent un certain rôle dans la gravité des suites de brûlure, nous serions forcés d'admettre, d'après l'ensemble de nos recherches, que ce rôle n'est pas un rôle essentiel, et qu'il ne peut entrer en scène que tardivement, alors que l'organisme est déjà près de succomber aux autres causes morbides, qu'il constitue un « terrain » favorable. Nous sommes loin, comme on le voit, des théories exclusives qui n'admettent que le « poison des brûlés! » Ces théories, qui n'envisagent qu'une face du problème, résultent d'une conception vraiment trop simpliste des phénomènes, si complexes qui

(1) PAWLOWSKY, avant nous, était arrivé aux mêmes résultats négatifs. GUICHEMERRÉ (Thèse, Lyon, 1894) n'admet pas l'existence des ptomaïnes chez les brûlés.

(2) VASSALE et SACCHI, AJELLO et PARASCANDOLO semblent, dans leurs expériences sur lesquelles ils donnent, du reste des détails insuffisants, avoir laissé aux organes et au sang extraits et brûlés en dehors de l'organisme, le temps de se putréfier. Nous ne comprendrions pas autrement comment les albumines des muscles pourraient, exposées à la flamme du gaz, produire instantanément des poisons de la série des ptomaïnes.

se passent dans l'économie, et en particulier à l'état pathologique(1).

Nos recherches s'accordent pour montrer, au contraire, la multiplicité des processus morbides qui envahissent un organisme brûlé. Quant aux symptômes des suites de brûlure qui d'après les auteurs cités devraient être rapportés à une intoxication (faiblesse, somnolence, délire, crampes, convulsions, petitesse du pouls, troubles digestifs, hypothermie); ils se rattachent d'une façon toute naturelle aux processus morbides que nous avons décrits; quiconque s'est occupé de cette symptomatologie des brûlés, sait du reste qu'aucun de ces signes n'est pathognomonique, et qu'ils varient dans des limites très larges.

Conclusions générales.

Nous rappelerons ici brièvement le plan de ce travail.

. Dans une première partie, nous nous sommes occupé des accidents nerveux de la brûlure. Nous avons étudié en passant, le shock suraigu de nos devanciers et avons vérifié le rôle capital qu'il joue dans le cas de mort rapide. Mais nous avons montré l'importance, beaucoup plus grande qu'on ne croyait jusqu'à présent, du « shock ralenti » entrainant des altérations fonctionnelles croissantes des centres nerveux, suffisantes à elles seules pour expliquer la mort dans bien des cas. — Nous avons montré l'influence qu'exerce ce shock sur la nutrition — échanges organiques, combustions respiratoires, calorimétrie; ce qui nous a fourni l'occasion de pénétrer dans l'intimité des processus vitaux de l'organisme brûlé; et nous avons discuté à ce propos la pathogénie de différents symptômes qui se rencontrent chez les brûlés.

Dans une autre série de recherches, nous nous sommes occupés des

---

(1) Nous avons, à dessein, laissé dans l'ombre dans ce mémoire les lésions relevées à l'autopsie des brûlés. La littérature est très riche à ce point de vue ; nous avons signalé dans le cours du travail les seules lésions signalées comme pouvant expliquer, dans une certaine mesure, la mort par brûlure. Nous avons pratiqué l'autopsie de tous les chiens qui avaient servi à nos expériences; les lésions macroscopiques et microscopiques que nous avons trouvées ont été très variées, mais apportent peu de lumière dans la pathogénie des accidents mortels. Nous avons eu l'occasion d'assister à l'autopsie de plusieurs cas de brûlure chez l'homme (brûlure par les flammes), et avons pris soin de relever les protocoles d'opérations semblables qui se trouvaient à notre disposition dans les services d'hôpitaux. Encore une fois, les lésions rencontrées n'ont jamais jetté de jour nouveau sur la question.

Nous nous en sommes donc tenu ici, à des recherches expérimentales dans ce domaine si large, d'investigations, nous réservant de revenir ailleurs sur les donnécs anatomo-pathologiques.

altérations du sang, et nous y avons découvert des modifications physico-chimiques importantes. Nous ne reviendrons pas sur les conclusions partielles de ces récherches, exposées dans la discussion de nos résultats.

Dans une troisième série de recherches, nous croyons avoir démontré la non-toxicité du sang des brûlés et le peu de valeur des théories par intoxication ptomaïnique.

En cours de route, nous avons discuté les diverses théories émises avant nous, à la lumière des faits que nous observions nous-mêmes. De l'ensemble de nos recherches se dégagent les conclusions générales suivantes :

1º Il n'existe pas une cause unique de la mort par brûlure. Dans l'étude de la pathogénie des accidents consécutifs aux brûlures étendues, il faut distinguer les causes de la mort rapide et des accidents immédiats, et les causes des symptômes généraux qui se développent dans une période secondaire.

2º La mort peut relever exclusivement du shock suraigu, qui tue, selon l'expression de DUPUYTREN par excès de douleur. Ce shock agit sur l'organisme par l'inhibition active des centres qui président aux fonctions vitales (circulation, respiration), ainsi que par le ralentissement subit ou même l'arrêt des échanges organiques.

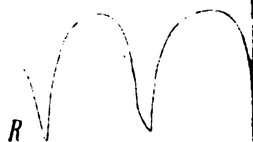
3º Lorsque la vie se prolonge au delà des premières heures après la brûlure, il se développe dans les centres nerveux, spécialement dans la moëlle allongée, un processus croissant de paralysie, de destruction fonctionnelle. Sa cause première dépend de l'irritation thermique des terminaisons nerveuses soumises à l'action de la brûlure; il sera d'autant plus intense et plus rapide que celle-ci aura porté sur une étendue plus considérable. D'où l'importance de cette étendue au point de vue du pronostic des brûlures, fait reconnu de tout temps par l'observation clinique.

Ce shock ralenti se caractérise par une diminution progressive de l'activité — sensitive et motrice — des centres, de l'intégrité desquelles dépend le maintien des fonctions essentielles à la vie; ainsi que par un ralentissement des échanges physico-chimiques qui se passent dans l'intimité des tissus. Ce shock ralenti peut devenir ainsi la cause directe et exclusive de la mort.

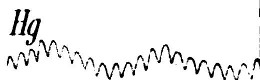
4º Dans le cas où ce shock est moins intense et moins rapide, il jette l'organisme dans un état de moindre résistance vis-à-vis d'autres causes morbides. Celles-ci peuvent-être extrêmement variées et porter de préférence sur un organe déterminé. Parmi ces causes il faut faire inter-

venir les troubles apportés au fonctionnement des émonctoires (reins, peau) les processus parenchymateux, et l'infection microbienne des tissus mortifiés par la brûlure, avec l'épuisement qui en résulte. Mais il faut attribuer un rôle également important aux altérations du sang, directes ou indirectes, et en particulier à cette modification très spéciale de l'hémoglobine, qui perd en grande partie la propriété de fixer l'oxygène. La combinaison de cette altération seule avec les suites du shock ralenti permet d'interpréter tous les autres cas de mort par brûlure qui ne relèvent pas manifestement d'une septicémie.

5° Nos recherches ne nous permettent pas d'admettre l'hypothèse d'une intoxication ptomaïnique; tout en nous rendant très sceptique à cet égard elles ne nous autorisent cependant pas à un exclusivisme, qui serait d'autant moins scientifique qu'elles tendent à montrer dans l'organisme brûlé une complexité de phénomènes beaucoup plus grande que celle que l'on pouvait soupçonner a priori.


R

S


Hg

T
O



Travail du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand.

28. Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin

PAR

les Drs I. RONSSE et H. VAN WILDER.

En ces dernières années, on a publié de nombreuses recherches sur les altérations du sang au cours des cachexies et des états pathologiques. Jusqu'à quel point peut-on attribuer ces altérations au facteur pathogène proprement dit? Beaucoup de maladies s'accompagnent de troubles digestifs. Or, il est mal établi jusqu'ici — nous le prouvons plus loin par quelques citations d'auteurs — quelles variations l'inanition simple fait subir au sang, et par suite on ne peut préciser la part qui revient, dans les altérations des éléments sanguins, à la privation relative de nourriture, et celle qui revient à l'état pathologique.

C'est ce premier point : les variations des globules rouges et de l'hémoglobine au cours de l'inanition, que nous avons tenté d'élucider par des expériences sur le lapin.

Panum et Valentin admettent que, par rapport au poids, la quantité de sang est invariable et que l'inanition ne modifie pas sa composition. Panum(1) ajoute que s'il existe une variation, elle est dans le sens de l'augmentation du nombre des hématies. Mais Chassat, Bidder, Schmidt,

(1) Panum : Virchow's Archiv XXIX, 290, 1864.

COLLARD DE MARTIGNY sont d'avis opposé. SABBOTIN (1) constate chez le chien, pendant la privation d'aliments, une légère diminution de l'hémoglobine.

JUGERSEN et LICHTENSTEIN ont établi que, dans l'inanition complète, la proportion d'eau diminue dans le sang. Parmi les travaux plus récents ceux de GROLL (2) et HERMANN (3) se rapportent aux variations de la matière colorante du sang au cours de l'inanition. Ce dernier auteur estime l'hémoglobine relativement aux autres substances fixes et conclut que la *quantité totale* de sang et de principes fixes diminue, mais que la *quantité relative* d'hémoglobine augmente. C'est-à-dire que l'hémoglobine diminue moins rapidement que les autres éléments du sang.

BAUM (4), en des expériences sur le lapin et le chien, étudie pendant l'inanition les variations de l'hémoglobine, et conclut que celle-ci augmente régulièrement, au moins pendant les dix premiers jours. Pour une perte en poids de 5 °/₀, l'hémoglobine augmente de deux divisions de l'hématomètre de FLEISCHL.

HAYEM (5) chez le chien observe une augmentation continue du nombre des globules rouges. BROUARDEL est arrivé aux mêmes conclusions.

Nos recherches ont porté exclusivement sur des lapins.

Des animaux choisis, paraissant sains, et de poids élevé, furent mis en cage au laboratoire, et nourris pendant un certain nombre de jours d'une quantité suffisante de carottes et d'avoine.

Tous les jours, *à la même heure*, furent faites la numération des globules rouges et la détermination de l'hémoglobine. Nous sommes arrivés ainsi à établir l'état du sang de nos sujets à l'état normal. Toute nourriture fut alors supprimée. Les animaux étaient mis en complète inanition, et journellement, toujours à la même heure encore, nous avons continué les observations, jusqu'à la mort des sujets.

TECHNIQUE. — Pour la numération des globules rouges nous avons employé l'hématomètre de THOMA-ZEISS.

Le sang était recueilli au moyen d'une piqûre, à la lancette de LAKER, dans la veine marginale de l'oreille. La région était au préalable nettoyée

---

(1) SABBOTIN : Zeitschr. f. Biologie, VII, 185, 1871.

(2) GROLL : *Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes bei vollständiger Inanition.* Königsberg, 1887.

(3) HERMANN : Archiv f. d. gesammt. Phys. XVIII, 239, 1888.

(4) RAUM : Archiv. f. exp. Path. und Pharmakol. 1891, Bd.

(5) HAYEM : *Du sang et de ses altérations anatomiques.* Paris, 1889, G. MASSON.

avec de l'alcool, puis de l'éther. La dilution au centième se faisait avec le liquide de HAYEM soit :

Bichlorure de mercure	0.5
Sulfate de soude	5.0
Chlorure de sodium	1.0
Eau distillée	200

Nous avions l'habitude de compter les globules rouges dans des carrés composés de quatre divisions. Nous en prenions quatre aux extrémités et un au centre du champ quadrillé. Nous comptions donc les globules étendus sur la surface de 20 carrés. Nous faisions trois numérations avec une même dilution. Celle-ci était recommencée autant de fois qu'il fallait pour avoir une émulsion homogène, c'est-à-dire où les globules étaient bien divisés et également répartis. Les chiffres donnés plus loin sont la moyenne de nos numérations successives.

La détermination de l'hémoglobine se faisait par le colorimètre de VON FLEISCHL. Le sang fut dilué au $^1/_{200}$ avec de l'eau distillée, dans la pipette qui remplace avec avantage les tubes capillaires employés jadis. Nos chiffres sont la moyenne des résultats obtenus avec deux dilutions différentes. Nous faisions chaque fois dix lectures avec chacune des deux chambres et prenions la moyenne.

Nous donnerons pour chaque animal : 1° un tableau indiquant chaque jour : le poids, le nombre des globules rouges, la quantité °/₀ d'hémoglobine ; 2° les observations particulières à chaque sujet.

Nos expériences sont classées dans l'ordre de la durée de survie des animaux. Pour les observations de trois jours consécutifs, nous établissons chaque fois une moyenne ; la représentation de toutes ces moyennes dans un graphique figurant à la page 310, permettra de se rendre compte de la marche générale des variations hématologiques au cours de l'inanition.

Expérience 1.

Lapin n° 62. — Durée de survie : 27 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
24 déc.	2740	5.200000		10,5		
25 »	2783	5.640000	5,6	10,7	10,6	
26 »	2760	5.920000		10,8		Mis en inanition le 26 décembre
27 »	2724	7.480000		11 2		
28 »	2640	7.480000	7.4	13,3	12.3	
29 »	2550	7.440000		12,5		
30 »	2492	7.280000		13,3		
31 »	2437	8.700000		13,3		
1 janv.	2370	10.520000	9,1	13,3	13,3	
2 »	2312					
3 »	2278	9.800000		13,3		
4 »	2220	9.560000	9,5	13,3	13,3	
5 »	2174	9.240000		13,3		
6 »	2121	9.120000		12,8		
7 »	2092	9.100000	8,8	11,9	13,4	
8 »	2032	8.348000		15,4		
9 »	2000	9.140000		14		
10 »	1954	8.520000	8,8	14	14	
11 »	1902	8.730000		14		
12 »	1860	9.080000		15,4		
13 »	1810	9.500000	9,5	15,4	15,4	
14 »	1764	10.160000		15,4		
15 »	1728	12.024000		12,6		
16 »	1682	10.200000	10,4	12,6	12,6	
17 »	1632	9.080000		12,6		
18 »	1594	8.300000		12,6		
19 »	1550	7.000000	7,4	11,9	12,4	
20 »	1503	7.000000		12,6		
21 »	1424	7.560000	7,5	12,6	12,6	
22 »	1390	—	—	—	—	Mort le 22 janvier au matin

Cette expérience présente plusieurs particularités.

La survie de l'animal fut une des plus longues que nous ayons observées (27 jours); le poids, pendant ce temps, est tombé à la moitié du chiffre initial, ce qui constitue une déperdition considérable.

Le nombre des hématies, du chiffre normal 5.600000, a atteint, rapidement après le début de l'expérience, 7.480000, 8 et jusque 10,5 millions (le 6e jour); il diminue ensuite jusque 8 millions. Puis survient un accroissement remarquable portant le nombre des globules, le 16me jour à 12.024000, chiffre le plus élevé que nous ayons noté dans nos expériences. Le nombre des globules rouges tombe ensuite à 7.000000 et l'animal meurt le matin du 27me jour de la mise en inanition.

L'hémoglobine, d'une moyenne de 10,6, suit une marche ascendante, et après avoir atteint les chiffres de 13,3, être redescendu à 11,9, atteint pendant trois jours le taux de 15.4 jusqu'au 15me jour. Il redescend ensuite à 12,6 les derniers jours avant la mort.

Expérience 2.

Lapin n° 35. — Durée de survie : 26 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
19 déc.	2820	5.888000		11,02		
20 »	2909	5.712000	5,8	11,34	11,4	
21 »	2881	6.000000		11,50		Mis en inanition le 21 décembre.
22 »	2732	6.320000		11,98		
23 »	2692	6.384000	6,2	11.98	12,1	
24 »	2561	6.127000		12,48		
25 »	2542	6.246000		12.28		
26 »	2439	6.584000	6,2	11.98	12.2	
27 »	2302	6.016000		12,78		
28 »	2290	6.016000		12.46		
29 »	2259	6.472000	6,1	12.14	12,7	
30 »	2172	6.216000		13.56		
31 »	2100	6.520000		13,08		
1 janv.	2073	6.18 000	6,3	13,24	12,8	
2 »	2000	6.472000		12,18		
3 »	1952	6.785000		12,61		
4 »	1917	7.080000	6,8	13,08	12,6	
5 »	1878	6.824000		12,14		
6 »	1830	6.804000		12.94		
7 »	1784	6.008000	6,5	11,98	12,6	
8 »	1753	7.320000		13,08		
9 »	1720	6.536000		13,56		
10 »	1679	5.688000	6 4	11,34	12.1	
11 »	1647	6.176000		11,50		
12 »	1612	5.888000		10,70		
13 »	1580	6.568000	6,5	11,98	11,9	
14 »	1552	6.984000		12,94		
15 »	1507	6.320000	6,3	11,50	11,5	
16 »	1470	—	—	—	—	Mort.

Cet animal, également, a présenté une longue survie. Il a perdu, pendant les 26 jours qu'il a résisté à l'inanition, 1411 gr., soit, comme le précédent, près de la moitié de son poids initial.

Nous pouvons observer pendant cette même période une augmentation du nombre des hématies, qui, de 5.800000 en moyenne à l'état physiologique, montent à 7.300000 au 18me jour.

Les globules rouges restent constamment au-dessus de la normale, mais les variations sont bien moins marquées que dans le cas précédent.

L'hémoglobine aussi varie dans le sens de l'augmentation, mais en de plus faibles limites, ne dépassant pas 13,56, chiffre atteint les 9e et 19e jours.

Expérience 3.

Lapin n° 65. — Durée de la survie : 24 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
24 janv.	2854	6.960000		11,8		
25 »	2880	7.000000	7,4	12,7	12.4	
26 »	2907	7.960000		12,7		Mis en inanition le 26 janv. à midi.
27 »	2880	6.920000		9,5		
28 »	2753	6.960000	6,95	10,4	10,4	
29 »	2633	7.120000		11,1		
30 »	2560	7.680000		11,1		
31 »	2492	7.630000	7,7	11,1	11,3	
1 févr.	2425	8.000000		11,8		
2 »	2357	7.100000		11,1		
3 »	2330	6.620000	6,6	11,4	10,7	
4 »	2272	6.200000		11,4		
5 »	2203	6.880000		11,1		
6 »	2160	7.160000	7,1	11,8	11,6	
7 »	2104	7.340000		11,8		
8 »	2050	7.860000		12,7		
9 »	1994	7.420000	7,6	12,7	12,7	
10 »	1970	7.510000		12,7		
11 »	1934	7.200000		11,8		
12 »	1886	7.110000	7.2	11,8	12,1	
13 »	1859	7.380000		12,7		
14 »	1805	6.480000		13,0		
15 »	1760	7.320000	6,8	11,8	12,0	
16 »	1710	6.840000		11,8		
17 »	1664	6.640000	6,6	11,1	11,1	
18 »	1615	—	—	—	—	Mort le 19 févr. au matin, avant 8 h.

La survie a été moins longue que celle des deux premiers sujets. Le poids total avait diminué des $^3/_5$ environ.

Cet animal présentait un nombre considérable d'hématies avant la mise en inanition.

Ce chiffre tend à diminuer pour remonter bientôt, et atteindre 8.000000 le 6me jour de la mise en expérience; il diminue ensuite, tombe sous le chiffre initial, mais reste cependant supérieur au nombre normal habituel d'hématies chez le lapin.

L'hémoglobine, après avoir diminué d'abord, augmente ensuite pour atteindre le taux de 13,0 le 19e jour.

Expérience 4.

Lapin nº 5. — Durée de survie : 22 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
19 déc.	3070	5.700000		11,02		
20 »	3060	5.696000	5,7	11,50	11,4	
21 »	3022	5.952000		11,66		Mis en inanition le 21 déc., à midi.
22 »	2827	6.730000		11,82		
23 »	2785	5.952000	6,1	11.02	11,2	
24 »	2754	5.696000		10,02		
25 »	2597	5.568000		11,08		
26 »	2523	5.528000	5,6	11,18	10,9	
27 »	2440	5.696000		10,86		
28 »	2405	6.496000		11,02		
29 »	2291	5.928000	6,1	10,54	10,6	
30 »	2221	5.960000		10,38		
31 »	2261	5.725000		11,34		
1 janv.	2072	5.936000	5,9	11,34	11,1	
2 »	2030	6.176000		10,66		
3 »	1972	5.840000		10,66		
4 »	1920	5.360000	5,6	10,22	10,3	
5 »	1870	5.702000		10,06		
6 »	1810	5.312000		10,06		
7 »	1760	5.088000	5,2	10,06	10,1	
8 »	1703	5.426000		10,22		
9 »	1543	5.160000		10,66		
10 »	1582	6.320000	5,9	11,66	11,3	
11 »	1530	6.192000		11,66		
12 »	1520	—	—	—	—	Mort le 12 janvier, au matin.

L'animal a perdu près de la moitié de son poids. Le chiffre des globules rouges a remarquablement peu varié au cours de l'expérience; son maximum, soit 6.700000, a été constaté le lendemain de la mise en inanition; dans la suite il a plutôt diminué d'une manière appréciable, et n'a plus dépassé 6.000000 que vers la fin de la vie de l'animal.

Le taux de l'hémoglobine a également varié dans des limites restreintes; entre 10,02 le 2e jour, et 11,66 le dernier jour de l'inanition.

Expérience 5.

Lapin nº 59. — Durée de la survie : 22 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
7 déc.	2741	5.670000		10,4		
8 »	2836	5.566000	5,5	10,3	10,3	
9 »	2833	5.534000		10,4		Mis en inanition le 9 déc.
10 »	2798	5.714000		10,6		
11 »	2648	5.822000	5,7	10,8	10,8	
12 »	2612	5.760000		11,0		
13 »	2600	6.000000		11,1		
14 »	2410	5.884000	5,9	13,0	12,3	
15 »	2382	5.900000		12,7		
16 »	2372	6.060000		11,8		
17 »	2252	6.000000	6,2	11,5	11,5	
18 »	2224	6.540000		11,1		
19 »	2191	6.760000		11,8		
20 »	2053	6.600000	7,0	11,8	12,6	
21 »	2025	7.800000		14,4		
22 »	2010	7.400000		13,4		
23 »	1908	8.160000	7,7	11,8	12,4	
24 »	1892	7.700000		11,8		
25 »	1820	7.040000		11,1		
26 »	1806	6.932000	6,8	12,7	11,9	
27 »	1718	6.400000		11,8		
28 »	1683	6.700000		11,8		
29 »	1622	6.640000	6,7	11,8	11,6	
30 »	1553	6.960000		11,1		
31 »	1500	—	—	—	—	Mort le 31 décembre au matin.

Au cours d'une survie de 22 jours, l'animal a perdu les $^3/_5$ de son poids. Le nombre des hématies a augmenté considérablement. Il atteint son maximum, soit 8.160000, le 14me jour après la mise en inanition. L'hémoglobine a également augmenté pendant l'expérience.

Expérience 6.

Lapin nº 60. — Durée de survie : 18 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
7 déc.	2703	5.846000		8,94		
8 »	2724	5.700000	5,7	9,00	8,9	
9 »	2720	5.666000		8,94		Mis en inanition le 10 décembre.
10 »	2733	6.000000		9,5		
11 »	2600	6.020000	6,0	9,5	9,5	
12 »	2490	6.140000		9,5		
13 »	2407	6.000000		10,4		
14 »	2328	5.832000	5,9	9,9	9,9	
15 »	2230	5.900000		10,4		
16 »	2180	5.930000		10,4		
17 »	2123	5.840000	5,9	11,1	10,1	
18 »	2054	6.160000		10,9		
19 »	2000	6.200000		11,1		
20 »	1905	6.432000	6,6	10,9	11,0	
21 »	1847	7.320000		11,1		
22 »	1764	6.700000		11,8		
23 »	1718	7.000000	7,0	11,8	11,8	
24 »	1672	7.200000		11,8		
25 »	1640	7.260000		11,1		
26 »	1600	6.800000	7,2	10,4	11,2	
27 »	1547	7.600000		11,8		
28 »	1532	—	—	—	—	Trouvé mort le 28 décembre au matin.

Le poids de l'animal, pendant les 18 jours de survie, a diminué des 2/5. Le nombre des hématies suit une marche presque régulièrement ascendante jusqu'à la mort. Le maximum, soit 7.600000, est atteint à la dernière constatation. L'hémoglobine aussi augmente au cours de l'expérience jusqu'à la veille de la mort : de 8,9 elle monte à 11,8.

Expérience 7.

Lapin nº 8. — Durée de survie : 15 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
19 déc.	2542	5.720000		10,54		
20 »	2574	5.960000	5,8	11,02	10,9	
21 »	2577	5.976000		11,34		Mis en inanition le 21 décembre.
22 »	2406	5.901000		11,34		
23 »	2308	6.536000	6,0	11,34	11,1	
24 »	2220	5.824000		10,80		
25 »	2118	5.848000		11,03		
26 »	2067	6.610000	6,2	11,18	11	
27 »	2012	6.200000		11,02		
28 »	1930	6.122000		11,02		
29 »	1830	5.776000	6,1	10,22	10,6	
30 »	1753	6.448000		10.70		
31 »	1680	5.624000		10,38		
1 janv.	1627	6.728000	6,3	11,50	11,1	
2 »	1561	6.522000		11,66		
3 »	1500	6.079000	6,8	12,94	13,3	
4 »	1430	7.752000		15,16		
5 »	1402	—	—	—	—	Mort.

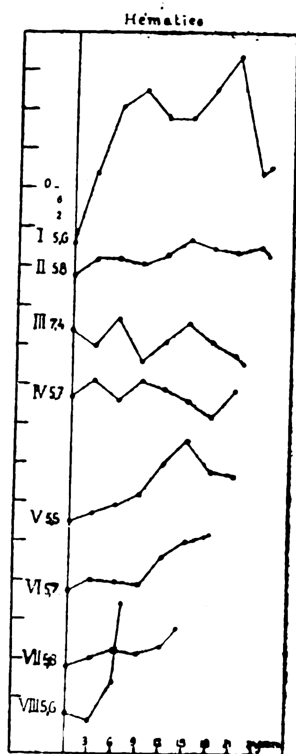
La survie fut moins longue : 15 jours seulement, pendant lesquels le lapin a perdu les 2/5 de son poids. Le nombre d'hématies, par ascensions suivies de diminutions, les 2e, 5e et 9e jours, atteint son maximum le 14e jour. Il en est de même pour l'hémoglobine.

Expérience 8.

Lapin nº 38. — Durée de survie : 7 jours.

Date	Poids en gr.	Nombre des hématies	Moyennes	Hémoglobine	Moyennes	OBSERVATIONS
19 déc	2181	5.592000		10,54		
20 »	2167	5.696000	5,6	10,22	10,2	
21 »	2172	5.640000		10,06		Mis en inanition le 21 décembre.
22 »	2088	5.552000		10,22		
23 »	1981	5.312000	5,4	10,38	10,3	
24 »	1900	5.304000		10,30		
25 »	1820	5.677000		10,48		
26 »	1736	6.424000	6,4	11,02	11,1	
27 »	1580	7.120000		11,98		
28 »	1666	8.414000	8,4	13,56	13,5	
29 »	—	—	—	—	—	Mort.

Dans cette expérience enfin, le sujet ne survit que 7 jours. Le poids n'a pas diminué de 1/3. Le nombre des hématies augmente considérablement avant la mort, de même que le taux de l'hémoglobine.



Graphique I. — Chaque division de l'ordonnée correspond à 1.000000 d'hématies.



Graphique II. — Chaque division de l'ordonnée correspond à 1 gr. d'hémoglobine.

L'examen de ces expériences et des graphiques qui les résument, nous permet de tirer des conclusions intéressantes :

Pour les hématies ce qui frappe au premier abord, c'est que, contrairement à l'opinion de plusieurs auteurs précédemment cités, leur nombre n'augmente d'une façon ni constante ni continue, mais présente au contraire des variations notables. Ceci parait être d'autant plus vrai que la survie des animaux est plus longue. Il semble que l'inanition tende à augmenter le nombre des globules rouges, mais qu'une réaction se produit qui tend à ramener ceux-ci à un chiffre normal. Dans le cas où la mort est rapide cette réaction n'a pas le temps de se manifester et on voit le nombre d'hématies suivre une marche rapidement ascendante.

Ces mêmes remarques s'appliquent d'ailleurs à l'hémoglobine. Celle-ci, observons-le en passant, ne varie pas d'une façon absolument parallèle aux hématies. Cependant il y a dans l'allure générale de ses variations un rapport manifeste avec celles des éléments rouges.

Si nous rapprochons ces résultats de ceux obtenus par M. Heymans(1) dans ses recherches sur l'inanition chez le lapin, nous remarquons que l'élimination de l'urée pendant cet état anormal de l'organisme est également soumise à des variations considérables.

M. Heymans constate chez une série d'animaux à longévité grande, au début, une augmentation notable de l'urée, puis une diminution et vers la fin de la vie une augmentation nouvelle. Chez les animaux à brève survie, l'urée éliminée augmente rapidement jusqu'à la mort. Nous observons ici un phénomène semblable, moins cependant la régularité dans les périodes citées par cet auteur pour sa première catégorie d'animaux.

Mais un fait relativement constant et d'incontestable importance se dégage encore de nos expériences : c'est que les globules rouges aussi bien que l'hémoglobine augmentent presque toujours au cours de l'inanition.

Ceci ressort des expériences 1, 2, 5, 6, 7, 8.

L'expérience 3 parait faire exception, mais dans ce cas, pour un motif que nous n'avons pu déterminer, le nombre de globules rouges était avant la mise en inanition, manifestement plus considérable, que chez nos autres animaux. Remarquons que, même dans ce cas, si le nombre des hématies est descendu, il ne s'est pas abaissé au-dessous d'un chiffre de 6.200000 qui est encore fort considérable, et supérieur au nombre normal de globules rouges chez le lapin. Dans l'expérience 4, enfin, les augmentations ont été très peu marqués, et les diminutions relativement notables, toutefois sans que le nombre des globules rouges et le taux de l'hémoglobine soient descendus nettement sous la normale moyenne.

En général donc, 1° l'inanition provoque une augmentation sensible des hématies et du taux de l'hémoglobine.

2° Cette augmentation, pas plus que l'élimination de l'urée au cours du même état pathologique, n'est régulière, ne présente pas des périodes d'accroissement et de décroissement continues, au moins dans la mesure de nos moyens actuels d'investigation.

Si donc, au cours d'un processus pathologique quelconque — où nous observons, soit de l'anorexie, soit une cause s'opposant à l'alimentation régulière du sujet, amenant ainsi une inanition plus ou moins complète —

---

(1) Ces archives, III. 1896, p. 314.

nous constatons, en étudiant les variations des éléments du sang, que ceux-ci n'atteignent qu'un chiffre manifestement inférieur à la moyenne, nous pourrons attribuer ce phénomène à d'autres facteurs pathogènes que l'inanition simple.

A ce titre ces recherches, appuyant des travaux récents, entre autres celui de VAN DEN BULCKE(1), sur la cytologie du sang au cours de la tuberculose, nous ont paru intéressantes à communiquer.

Gand, décembre 1902.

---

1) Ces archives, XI, p. 101.

Istituto di Materia Medica e di Farmacologia sperimentale della R. Università di Padova (diretto dal Prof. Pio Marfori).

Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio.

Ia. COMUNICAZIONE.

Intorno all'azione dei sali di Potassio sul sistema nervoso e sui muscoli dello scheletro.

Dr GIUSEPPE ASTOLFONI,
Aiuto.

Scarse ed incomplete sono le ricerche farmacologiche intorno al potassio specialmente per quanto riguarda la sua azione sul sistema nervoso e muscolare. In vari lavori si trova studiata sotto diversi punti di vista l'azione di alcuni dei suoi sali, ma la maggior parte di queste ricerche essendo state compiute molti anni addietro e con mezzi d'indagine imperfetti, può loro attribuirsi soltanto un valore limitato.

Uno dei primi a studiare l'azione dei vari sali potassici fu il Podcopaew(1), il quale nel 1865 osservò che tanto negli animali omotermi, che negli eterotermi, iniezioni endovenose di questi sali paralizzano dapprima il treno posteriore e poi l'anteriore, aboliscono i reflessi e l'eccitabilità elettro-muscolare, infine rendono irregolare la respirazione, debole e rara la contrazione cardiaca, rallentano od arrestano la circolazione periferica.

Ma la questione è assai più complessa, e la maggioranza degli autori afferma che il potassio agisce negli animali a sangue freddo in modo assai

(1) Podcopaew: Virchow's Archiv. Bd. XXXIII, 1865, S. 505.

diverso che nei vertebrati superiori. Nei primi predominano per l'avvelenamento da potassio i fenomeni depressivi del sistema nervoso cerebro-spinale, mentre per gli animali a sangue caldo i sintomi, prima di eccitazione, e poi di paralisi della fibra muscolare cardiaca e vasale, non permettono lo svolgersi della fenomenologia nervosa.

Il CURCI(1) anzi ammette che nei mammiferi il potassio non abbia alcuna azione diretta manifesta sul sistema nervoso.

Fu però osservato che elevando artificialmente la temperatura delle rane, esse reagiscono ai sali di potassio in modo analogo ai vertebrati superiori. E ciò fu da alcuno attribuito al fatto, che la temperatura elevata, facilita la combinazione del metallo con la melecola proteica della fibra muscolare (CURCI(2)).

Basandosi sull'azione paralizzante che in generale si attribuisce al potassio e particolarmente sul fatto che esso aumenta nelle cellule quando più vivi sono i processi di disintegrazione, il RANKE(3) ammise che « l'organismo produca da sè stesso ogni sorta di eccitazioni, che tutta una serie di fenomeni vitali, di modificazioni nella funzione degli organi, di disposizioni inibitrici, si basino su semplici modificazioni chimiche del contenuto di certe cellule ». Le sostanze fino ad ora considerate di rifiuto avrebbero quindi un altro significato fisiologico, perchè accumulandosi impedirebbero la funzione motrice. Fra queste sostanze, principalissima per l'azione paralizzante, che comunemente le si attribuisce, dovrebbe essere considerato il potassio.

Non è qui il caso di discutere quanto attendibile sia questa ipotesi. Noto solo che qualche cosa di molto analogo è stato detto dal SABBATANI(4) per il calcio.

Sulle basi sperimentali che sino ad oggi possediamo per quanto riguarda il potassio, è ancora prematuro volerne sintetizzare teoricamente la funzione biologica; è necessario prima che pazienti ed accurate ricerche ci forniscano una più esatta conoscenza della sua azione sui singoli organi e tessuti.

---

(1) CURCI : *Alcune ricerche sul meccanismo d'azione dei metalli alcalini, od alcalino ferrosi.* Ann. di Chim. e Farmacologia. 1886, pag. 337, 1887, pag. 353.

(2) CURCI : l. c.

(3) RANKE : citato da Bottazzi. *Sur le mécanisme d'action des sels de potassium sur le cœur.* Archiv. de physiol. norm. et path. Octobre 1896.

(4) SABBATANI : *Funzione biologica del calcio.* Memorie della R. Academia delle scienze mediche di Torino, 1901; *Importanza del calcio che trovasi nella corteccia cerebrale.* Riv. sperimentale di Freniatria. Vol. XXVII. 1901, fasc. III—IV.

Azione delle soluzioni di sali potassici sulla corteccia cerebrale.

Non abbiamo ancora uno studio sistematico in cui sia raffrontata l'azione delle soluzioni dei vari sali potassici sul sistema nervoso centrale. Ho già citato il lavoro del Curci, secondo il quale il K non eserciterebbe un'azione diretta e manifesta sul sistema nervoso dei mammiferi.

Per quanto riguarda il KBr, trascurando gli studi d'indole clinica, i quali per lo scopo che mi sono prefisso non possono avere che un interesse molto indiretto, abbiamo le ricerche del Prof. ALBERTONI(1) in cui in modo sicuro è dimostrata l'azione paralizzante da questo sale esercitata sulla corteccia cerebrale.

L'A. potè stabilire che « il KBr diminuisce grandemente l'eccitabilità elettrica della corteccia cerebrale; i suoi effetti sono tanto più manifesti quanto più a lungo ne sia stata continuata la somministrazione. Esso spegne la possibilità di produrre colla eccitazione della zona psicomotrice, accessi epilettici. »

Però da questo lavoro non si può trarre alcuna conclusione intorno all'influenza del potassio nella corteccia cerebrale, perchè l'alogeno Br agisce, come è noto, in modo prevalente e maschera quasi del tutto l'azione del metallo.

Nelle mie ricerche preferii seguire il metodo adoperato da BIERNAKI(2) e da FODERÁ(3) per la stricnina, da SABBATANI(4) per il calcio; di applicare, cioè, direttamente sulla corteccia cerebrale piccoli batuffoli di cotone imbevuti con una soluzione dei vari sali potassici, saggiandone l'eccitabilità prima e dopo l'applicazione.

In ogni esperienza, dopo praticato l'atto operativo, lasciai trascorrere un tempo sufficiente, perchè l'animale si riavesse dal trauma (da 5 a 6 ore). Quando fu possibile l'operazione fu fatta senza narcosi, ma in qualche caso dovetti ricorrervi per l'irrequietezza dell'animale. (A preferenza usai l'etere perchè la sua azione è più passeggiera, ma in qualche caso dovetti ricorrere al cloroformio.)

Colla trapanazione cercavo di mettere allo scoperto i centri psico-

---

(1) ALBERTONI : *Azione di alcune sostanze medicamentose sulla eccitabilità del cervello e contributo alla terapia dell'epilessia.* Sperimentale, settembre, 1881, p. 225.

(2) BIERNAKI : Therapeutische Monatshefte, 1890.

(3) FODERÀ : *Azione della stricnina sui centri psicomotori.* Arch. per le sc. med. Vol. XVI, N° 10, 1892, p. 201.

(4) SABBATANI : l. c.

motori dell'arto anteriore e del muso. La dura meninge veniva asportata una 1/2 ora prima di iniziare l'eccitazioni, perchè l'emostasi fosse completa. Possibilmente cercavo di non provocare l'accesso epilettico; se però le convulsioni, nonostante ogni cura, intervenivano, attendevo un tempo sufficientemente lungo, perchè ne cessasse il consecutivo esaurimento.

Per l'eccitazione adoperavo una slitta DUBOIS REYMOND messa in movimento da una batteria di sei pile(1) Leclanché. L'eccitatore aveva la punta di platino.

Esperienza 1.

Coniglio femmina del peso di 2350 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
9.30	Trapanazione del parietale sinistro senza anestesia, emorragia scarsa, tolta la dura madre, si ricucisce la ferita.	
15.30	Riaperta la ferita si trova la sostanza cerebrale in buonissime condizioni, si copre per 2 minuti con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl, poi si cominciano l'eccitazioni.	
	Si ottiene la contrazione dei muscoli del lato destro del muso con	11,5
	Si ricopre con soluzione fisiologica.	
15.45	Si ottiene la contrazione muscolare con	11
	Si rimette la soluzione fisiologica.	
16	Si ha la contrazione muscolare con	11.5
16.5	Soluzione di Carbonato potassico 1 °/o.	
16.10	Contrazione	11
16.12	Soluzione di Carbonato potassico 1 °/o.	
16.17	Contrazione	10,5
16,22	Soluzione di Carbonato potassico 1 °/o.	
16.40	Contrazione	10,5
16.44	Soluzione di Carbonato potassico 1 °/o.	
17	Contrazione	10
17.2	Soluzione di Carbonato potassico 1 °/o.	
17.15	Contrazione	9,5
17.18	Soluzione fisiologica NaCl.	
17.40	Contrazione	10,5

Il coniglio sta benissimo.

(1) Mi servii di una batteria di pile Leclanché perchè la forza elettro-motrice e quindi l'intensità di corrente fosse il più costante possibile.

Esperienza 2.

Cane maschio, peso 9450 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
19-3-1902 10	Si pratica la trapanazione nella regione parieto-temporale destra, sotto cloronarcosi, durante l'atto operativo si ha un'emorragia abbastanza notevole.	
20-3-1902 10	Si riapre la ferita, si scopre la sostanza cerebrale, l'emostasia è completa.	
10.30	Dopo tre brevi eccitazioni si ha un	11
	Grave accesso epilettico con convulsioni tonico-cloniche della metà sinistra del corpo e bava alla bocca, preceduto da vive contrazioni dei muscoli dell'orecchio sinistro.	
	L'accesso durò circa cinque minuti, dopo l'animale si mostrò prostrato. Si ricucisce la ferita cutanea.	
13.30	Riaperta la ferita si ritenta l'eccitazione, ottenendo dopo poche eccitazioni, gli stessi fenomeni avuti precedentemente, per la durata di tre minuti	11
14.15	Nuovo accesso della durata di tre minuti	11
14.45	Si applica del cotone imbevuto di una soluzione all'1 % di Carbonato potassico.	
14.52	Dopo numerose eccitazioni senza risultato ricominciano le contrazioni tonico-cloniche dei muscoli auricolari di sinistra, ricoperto il cervello con soluzione fisiologica compare un accenno di convulsioni che tosto svanisce.	9
15.10	Dopo 3 o 4 eccitazioni compaiono contrazioni dei muscoli mimici seguite dopo tre minuti da un nuovo e grave accesso epilettico.	10

Esperienza 3.

Cane maschio, peso 16500 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.15	Eseguita la trapanazione del cranio alla regione parieto-temporale destra, senza anestesia; emorragia scarsissima.	
15.5	Si riapre la ferita, si toglie la dura madre si copre la sostanza cerebrale con cotone imbevuto di soluzione fisiologica NaCl.	
15.30	Si ottiene la estensione dell'arto anteriore sinistro con	12,5
15.40	Si copre con soluzione fisiologica.	
	Estenzione con	13
	Si copre con soluzione fisiologica.	
15.50	Estensione con	13
15.59	Si copre la sostanza cerebrale con cotone imbevuto in soluzione de Carbonato potassico al 5 %.	
16.2	Estensione con	8,5
16.8	Si copre con soluzione fisiologica.	
16.25	Estensione con	12,5
16.26	Soluzione Carbonato potassico 1 %.	
16.31	Estensione con	11
16.33	Soluzione Carbonato potassico 1 %.	
16.37	Estensione con	10
16.39	Soluzione fisiologica.	
16.59	Estensione con	12,5

Esperienza 4.

Gatto maschio del peso di 2300 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.20	Previa anestesia con etere, si fa la trapanazione del parietale sinistro, non si ha emorragia; si ricucisce la ferita cutanea.	
16.30	Aperta la ferita e rotta la meninge, si copre la sostanza cerebrale con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl.	
17.10	Si ottiene la estenzione dell'arto anteriore destro con	9
	Si copre di soluzione fisiologica.	
17.20	Estenzione con	8
	Si copre con soluzione fisiologica	
17.40	Estensione con	8
17.41	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
17.45	Estensione con	7
17.47	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
17.52	Estensione con	6
17.55	Soluzione fisiologica NaCl.	
18.12	Estensione con	8

Esperienza 5.

Gatto femmina, peso 3500 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
24-5-1902		
16.30	Trapanazione del parietale sinistro, sotto anestesia da etere, nessuna emorragia, si ricucisce la ferita.	
25-5-1902		
14.30	Riaperta la ferita si asporta la meninge, si copre con cotone imbevuto di soluzione fisiologica NaCl.	
15	Flessione dell'arto anteriore destro con	6,5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
15.10	Flessione con	6,5
15.20	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
15.25	Flessione con	6,5
15.30	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
15.37	Flessione con	7
15.40	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
15.50	Flessione con	6,5
15.54	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.4	Flessione con	5
16.5	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.12	Flessione con	5

Esperienza 6.

Coniglio maschio, peso 1830 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
11.15	Senza narcosi si fa la trapanazione in corrispondenza della parte anteriore del parietale sinistro. Scarsissima emorragia. Si apre la dura meninge, poi si cucisce la ferita cutanea.	
16.30	Riaperta la ferita si copre la sostanza cerebrale per due minuti con soluzione fisiologica di cloruro di sodio.	
	Estensione dell'arto con	10
16.34	Soluzione fisiologica.	
16.42	Estensione dell'arto anteriore destro con	10
16.45	Soluzione acetato potassico 1 %.	
16.53	Estensione dell'arto anteriore destro con	9,5
16.59	Soluzione acetato potassico 1 %.	
17.7	Estensione dell'arto anteriore destro con	8,5
17.12	Soluzione acetato potassico 5 %.	
17.17	Estensione dell'arto anteriore destro con	8
	Cucita la ferita cutanea, si scioglie l'animale.	

E in buone condizioni.

Esperienza 7.

Stesso coniglio-giorno seguente.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
9.30	Scoperta la sostanza cerebrale non si trovano segui di suppurazione. Si copre con soluzione fisiologica.	
	Dopo due minutti si ha l'estensione dell'arto anterior destro con	9
9.44	Soluzione fisiologica.	
9.57	Estensione dell'arto anterior destro con	9
9.59	Soluzione acetato patassico 1 %.	
10.10	Estensione dell'arto anterior destro con	8
10.13	Soluzione acetato potassico 1 %.	
10.30	Estensione dell'arto anterior destro con	8
10.32	Soluzione acetato potassico 1 %.	
10.45	Estensione dell'arto anterior destro con	6,5

Sciolto l'animale è in buone condizioni.

Esperienza 8.

Cane femmina, peso 19200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
11	Si eseguisce la trapanazione del cranio alla regione parieto-temporale destra senza narcosi. Durante l'atto operativo emorragia piuttosto scarsa.	
16.14	Si riapre la ferita, tolta la dura madre, il cervello apparisce perfettamente normale. Lo si ricopre con cotone imbevuto di soluzione fisiologica.	
16.45	Si ottengono leggeri movimenti dell'arto anterior sinistro con	5
	So ricopre con soluzione fisiologica.	
16.50	L'estensione si ottiene con	5,5
16.55	Si applica sul cervello del cotone imbevuto di una soluzione al 5 % di acetato potassico	
17	L'eccitazione si ottiene con	4,5
17.3	Soluzione acetato potassico al 5 %.	
17.8	L'estensione si ottiene con	4
17.20	Soluzione di acetato potassico al 5 %.	
17.25	L'estensione si ottiene con	4

Esperienza 9.

Coniglo maschio, peso 2100 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
15.45	Si fa la trapanazione del cranio senza narcosi nella porzione anteriore del parietale sinistro-tolto l'osso si asporta la dura meninge, mettendo in tal modo allo scoperto la parte più anteriore delle circonvoluzioni frontali del cervello. Eseguito l'atto operativo, senza notevole emorragia, si copre la sostanza cerebrale con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di cloruro di sodio.	
16.25	Si ottiene l'estensione dell'arto anteriore destro con	10,5
16.26	Soluzione fisiologica.	
16.37	Si ha l'estensiono dell'arto anterior destro con	10
16.39	Soluzione fisiologica.	
16.47	Estensione dell'arto anterior destro con	11
16.51	Soluzione solfato potassico 1 °/o.	
17.10	Estensione dell'arto anterior destro con	10,5
17.14	Soluzione solfato potassico 5 °/o.	
17.20	Estensione dell arto anterior destro con	9,5
17.35	Soluzione solfato potassico 5 °/o.	
17.54	Estensione dell'arto anterior destro con	10
17.55	Soluzione solfato potassico 5 °/o.	
18.20	Estensione dell'arto anterior destro con	9,5
18.35	Soluzione solfato potassico 5 °/o.	
18.55	Estensione dell'arto anterior destro con	8
	Sciolto l'animale si ha una leggiera paresi degliarti posteriori per la quale stenta a muoversi. Dopo un quarto d'ora circa ritorna allo stato normale. Il cuore pulsa in modo regolare.	

Esperienza 10.

Cane maschio, peso 20000 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.35	Si pratica la trapanazione nella regione parieto-temporale destra, senza cloronarcosi. Si ha pochissima emorragia.	
15.19	Si riapre la ferrita, si scopre la sostanza cerebrale. Distintamente si vede il giro sigmoide.	
16.3	Colla eccitazione elettrica della sostanza cerebrale (porzione esterna del giro sigmoide) si ha l'estensione dell'arto anteriore sinistro. Dopo 2 o 3 eccitazioni si copre la ferita con un batuffolo di cotone imbevuto di soluzione fisiologica di cloruro di sodio.	15
16.10	Si ripete lo stesso fenomeno con	14,5
	Subito dopo si applica la soluzione fisiologica.	
16.20	Si ha l'estensione con	15
16.34	Si applica un batuffolo di cotone imbevuto di soluzione all'1 % di solfato potassico.	
16.39	L'estensione si ottiene con	14
16.50	Soluzione solfato potassico 5 %.	
16.55	L'estensione si ottiene con	12,5
17	Soluzione solfato potassico 5 %.	
17.4	L'estensione si ottiene con	12
17.8	Si applica sul cervello del cotone imbevuto di soluzione fisiologica.	
17.35	L'estensione si ottiene con	15,5
17.40	Soluzione solfato potassico 5 %.	
17.50	L'estensione si ottiene con	13,5

Esperienza 11.

Cane femmina, peso 24200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
14-3-1902		
10	Trapanazione della regione parieto temporale sinistra senza anestesia, emorragia piuttosto scarsa, si ricucisce la ferita.	
16	Per la grande irrequietezza dell'animale si deve asportare la meninge sotto anestesia. Si cucisce la ferita.	
15-3-1902		
10	Aperta la ferita cutanea, si trova la sostanza cerebrale in buonissime condizioni. Si lava con soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Dopo 2 o 3 eccitazioni si provoca una convulsione epilettica limitata al lato destro, con spuma alla bocca, della durata di 2 minuti. Si copre, con soluzione fisiologica.	6
10.30	Si ha l'estensione dell'arto anteriore destro con	6
	Si copre con soluzione fisiologica.	
10.40	Dopo poche eccitazioni si ha un'accesso convulsivo limitato ai muscoli del lato destro, con spuma alla bocca, della durata di 5 minuti. Si copre con soluzione fisiologica	6
11.5	Soluzione solfato potassico 5 %.	
11.15	Si ha l'estensione della gamba destra con	5,5
11.19	Soluzione solfato potassico 5 %.	
11.35	Si ha l'estensione dell'arto anterior destro con	5
11.46	Soluzione solfato potassico 5 %.	
11.55	Estensione gamba destra con	5
12	Si copre con soluzione fisiologica.	
12.15	Estensione della gamba destra con	5,5

Esperienza 12.

Coniglio femmina, 2350 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
18	Trapanazione del parietale destro senza anestesia, rotta la dura madre, si ricucisce la ferita.	
9.25	del giorno seguente. Si riapre la ferita, si trova il cervello in buonissime condizioni, si copre per qualche minuto con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl.	
9.30	Si ottiene la contrazione dei muscoli del lato sinistro del muso con	15
	Si copre con soluzione fisiologica.	
9.45	Contrazione muscolare con	15.5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
10	Contrazione muscolare con	15.5
10.15	Soluzione KCl 1 %.	
10.20	Contrazione muscolare con	14
10.24	Soluzione KCl 1 %.	
10,40	Contrazione muscolare con	12.5
10.42	Soluzione fisiologica NaCl.	
10.59	Contrazione muscolare con	13.5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
11.15	Contrazione muscolare con	13.5

L'animale sta benissimo.

Come apparisce dalle esperienze suesposte studiai l'azione che il K_2CO_3, l'$C_2H_3O.OK$, il K_2SO_4 ed il KCl (soluzioni all'1 % ed in qualche caso al 5 % Esp. 6, 8, 9, 10 ed 11) esercitano sulla corteccia cerebrale. Credetti poter limitarmi a questi sali nella considerazione che i risultati furono per tutti identici. Fra i composti alogeni preferii studiare il KCl in luogo del KBr, perchè l'azione di quest'ultimo è stata stabilita con tale chiarezza dal Prof. ALBERTONI, che il ritornarvi mi sembrò del tutto inutile. Dopo alcune esperienze di prova, praticate sugli animali a sangue freddo, dovetti convincermi che essi poco si prestano a questo genere di esperienze, perchè troppo male delimitata ne è la zona psicomotrice. Experimentai per ciò sui cani, sui conigli e sui gatti.

Mi si potrà osservare, che i conigli risentendo assai fortemente l'azione tossica del K, dubbia riesce l'interpretazione dei fenomeni in essi osservati. In vero dovetti scartare qualche esperienza, perchè fatti di generale intossicazione si erano manifestati con paralisi muscolare e depressione cardiaca. Però potei convincermi che, quando si abbia riguardo di scegliere animali robusti ed adulti e si cerchi di limitare il più possibile la quantità

di K che si pone ad agire sul cervello, il coniglio non risente il minimo danno, tanto che appena sciolto dall'apparecchio si comporta in maniera perfettamente normale.

I risultati delle mie esperienze furono sempre costanti. In ogni caso ottenni *una marcata depressione dell'eccitabilità elettrica della corteccia cerebrale*, senza che mai fosse preceduto un periodo d'aumento. Qualche volta arrivai anche ad una differenza nella distanza dei rocchetti di 40 o 45 mm. (Esp. 3, 10); in generale però dovevo, dopo l'applicazione del sale di potassio, avvicinare i rocchetti della slitta da 10 a 30 mm.

Dopo l'applicazione delle soluzioni dei sali di potassio non ebbi ad osservare alcun accesso epilettico, adoperando la stessa intensità di stimolo, od anche maggiore, di quella che aveva prodotto l'accesso nell'animale normale.

Quasi sempre dopo ottenuta la diminuzione di eccitabilità, si riesce a stabilire le condizioni normali applicando sulla corteccia cerebrale batuffoli di cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl (Esp. 3 e 10); ma per ottenere questo risultato è sempre necessario che l'applicazione duri per un tempo piuttosto lungo (15—25 minuti) e sia di frequente rinnovata.

Da tutto ciò mi sembra di poter concludere: che i *sali di K* hanno sulla corteccia cerebrale un'azione *nettamente paralizzante* e che questa azione si deve mettere in rapporto con passeggiere e non sostanziali modificazioni delle cellule corticali.

Il NaCl ristabilisce la funzione lesa dal K in modo lento e malsicuro.

Azione delle soluzioni di sali di potassio sul midollo spinale.

Per quanto io abbia esteso le mie ricerche non rinvenni alcun lavoro in cui fosse studiata in modo speciale l'azione dei sali potassici sul midollo spinale. Quantunque già a priori si potesse prevedere che i risultati sarebbero stati analoghi a quelli ottenuti agendo sul cervello, volli accertare sperimentalmente questo fatto, essendo mio scopo lo stabilire quale azione generale questi sali esercitino su tutto l'apparecchio nevro muscolare. Anche in queste esperienze, come precedentemente feci per il cervello, preferii applicare direttamente sul midollo le varie soluzioni potassiche.

In questo caso potei servirmi anche degli animali a sangue freddo, senzache si verificassero fatti di paralisi generale. Ogni volta infatti potei constatare che le rane ed i rospi usati conservavano la loro motilità intatta, tanto che lasciati a sè fuggivano come se non fossero stati adoperati. Fra gli animali a sangue caldo usai i gatti, che per la loro robustezza, sopportano

assai bene l'atto operativo, reso abbastanza facile dalla sottigliezza delle lamine vertebrali.

La rachiotomia lombare fu eseguita con le stesse precauzioni osservate per la trapanazione del cranio. Così pure per l'eccitazione del midollo adoperai i medesimi apparecchi.

Tenni calcolo della minima eccitazione elettrica necessaria per ottenere in modo costante la flessione limitata all'arto corrispondente.

Esperienza 13.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
10.10	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris isolato il midollo lombare.
10.48		67	
10.49	» »		
10.52		67	
10.53	» Carbonato potassico 1 %.		
10.57		65	
11.1	» » » »		
11.6		60	
11.7	» » » »		
11.21		54	
11.23	» fisiologica.		
11.30		60	
11.34	» Carbonato potassico 1 %.		
11.37		57	

Esperienza 14.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.35	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta isolato il midollo lombare.
10.47		45	
10.49	» »		
10.55		46	
10.57	» »		
11.4		46	
11.5	» Carbonato potassico 1 %		
11.12		49	
11.14	» » » »		
11.29		43	
11.30	» » » »		
11.42		41	
11.43	» » » »		
11.51		41	
11.54	» » » »		
12.10		40	

Esperienza 15.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.40	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta isolato il midollo lombare.
10.42		42	
10.45	» »		
10.49		42	
10.50	» Acetato potassico 1 %.		
10.57		49	
11.2	» » » »		
11.10		49	
11.12	» » » »		
11.27		28	
11.28	» fisiologica.		
11.35		41	

Esperienza 16.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.25	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria isolato il modollo lombare.
15.33		48	
15.55	» »		
16		48	
16.3	» Acetato potassico 1 %.		
16.15		58	
16.20	» » » »		
16.45		50	
16.47	» » » »		
17.15		45	
17.18	» » » »		
17.40		40	

Esperienza 17.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.30	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria isolato il midollo lombare.
15.58		65	
15.69	» »		
16.10		65	
16.11	» KCl 1 %.		
16.20		40	
16.22	» » »		
16.45		30	
16.47	» » »		
17.15		22	

Esperienza 18.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL MIDOLLO	Distanza dei rocchetti	Osservazzioni
16.30	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris scoperto il midollo lombare.
17.7		27.5	
17.10	» »		
17.15		27.5	
17.16	» Carbonato K 5 %.		
17.21		16	Ottengo scarsi movimenti della zampa posteriore sinistra; già fin da 22 incominciarono movimenti del dorso e della gamba posteriore destra, che a 16 si sono fatti assai intensi.
17.28	Soluzione fisiologica.		
17.36		37	
17.38	» Carbonato potassico 5 %.		
17.41		15	La gamba sinistra si contrae scarsamente; già da 25 incominciarono i movimenti dell'arto destro posteriore, e del dorso.
17.44	» fisiologica.		
18		34.5	

Esperienza 19.

Gatto maschio, peso 2200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
9.30	Sotto anestesia con etere si apre lo speco vertebrale in corrispondenza del midollo lombare, si ricucisce la ferita cutanea.	
15.40	Aperta la ferita cutanea si ottiene la flessione dell'arto posteriore sinistro con	37
	Si copre con soluzione fisiologica.	
15.50	Flessione arto post. sinistro con	36.5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
16	Flessione con	37
16.2	Soluzione acetato potassico all'1 %.	
16.10	Flessione con	43
16.13	Soluzione acetato potassico 1 %.	
16.19	Flessione con	39.5
16.23	Soluzione acetato potassico 1 %.	
16.42	Flessione con	40.5
16.44	Soluzione acetato potassico.	
16.55	Flessione con	41
16.57	Soluzione acetato potassico.	
17.7	Flessione con	42
17.8	Soluzione acetato potassico, si copre il midollo con un batuffolo di cotone più grande e più imbevuto.	
17.15	Flessione con	39
17.17	Soluzione, come sopra.	
17.34	Flessione con	35.5
17.36	Soluzione, come sopra.	
17.46	Flessione con	30

Esperienza 20.

Stesso gatto dell'esperienza precedente, il giorno dopo.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
15.20	Si riapre la ferita cutanea, si trova il midollo in buonissime condizioni, nessun accenno a suppurazione; si copre con soluzione fisiologica.	
15.25	Flessione dell'arto posteriore sinistro con	37
	Si applica sul midollo soluzione fisiologica.	
15.35	Flessione con	37
15.37	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
15.47	Flessione con	39.5
15.49	Soluzione carbonato potassico.	
16	Flessione con	40.5
16.2	Soluzione carbonato potassico.	
16.15	Flessione con	31
16.17	Soluzione carbonato potassico.	
16.27	Flessione con	31
16.29	Soluzione fisiologica	
16.40	Flessione con	34

Esperienza 21.

Gatto maschio, peso 1200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.20	Sotto anestesia con etere apro la rachide lombare, nessuna emorragia; finito l'atto operatorio richiudo la ferita cutanea.	
15.16	Riaperta la ferita, si asporta la meninge e si copre il midollo con cotone imbevuto in soluzione fisiologica di NaCl.	
15.55	Flessione dell'arto posteriore destro con	49
	Copro con soluzione fisiologica.	
16.5	Flessione con	49.5
	Soluzione fisiologica.	
16.20	Flessione con	49
16.23	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.29	Flessione con	52
16.31	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.38	Flessione con	59
16.40	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.50	Flessione con	53
16.52	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
16.59	Flessione con	40
17.1	Soluzione carbonato potassico 1 %.	
17.10	Flessione con	35
17.12	Soluzione fisiologica.	
17.20	Flessione con	47
17.22	Soluzione fisiologica.	
17.35	Flessione con	48.5

Esperienza 22.

Gatto maschio, peso 3200 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
13-5-1902 17.30	Si eseguisce l'apertura del segmento lombare della rachide sotto leggera anestesia con etere — l'emorragia è quasi nulla — si ricucisce la ferita cutanea.	
14-5-1902 8.40	Si riapre la ferita e si ricopre il midollo con cotone imbevuto di soluzione fisiologica di NaCl.	
8.45	Si ottiene una leggera flessione dell'arto posteriore sinistro con	39
	Si copre con soluzione fisiologica.	
8.55	Flessione con	42
	Soluzione fisiologica.	
9.10	Flessione con	42
9.24	Soluzione KCl 1 %.	
9.30	Flessione con	45
9.32	Soluzione KCl 1 %	
9.40	Flessione con	50
9.50	Soluzione KCl 1 %.	
10.5	Flessione con	40
10.8	Soluzione KCl 1 %.	
10.25	Flessione con	38
10.29	Soluzione KCl 1 %.	
10.40	Flessione con	38
10.41	Soluzione KCl 1 %.	
10.52	Flessione con	36.5
10.55	Soluzione fisiologica.	
11.2	Flessione con	38
11.3	Soluzione fisiologica.	
11.15	Flessione con	45
	Si ricucisce la ferita cutanea.	

Esperienza 23.

Stesso animale.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
14-5-1902		
14.25	Riaperta la ferita, si ritrova il midollo in buone condizioni, si copre con soluzione fisiologica.	
14.30	Flessione delle'arto posteriore sinistro con	51,5
	Si copre con soluzione fisiologica.	
14.40	Flessione con	52
	Soluzione fisiologica.	
14.50	Flessione con	52
15	Soluzione Carbonato potassico 5 °/o.	
15.4	Flessione con	22
15.8	Soluzione fisiologica.	
15.30	Flessione con	51,5
15.33	Soluzione Carbonato potassico 5 °/o.	
15.37	Flessione con	21,5

Esperienza 24.

Gatto femmina, peso 2100 gr.

Ora	DECORSO DELL'ESPERIENZA	Distanza dei rocchetti
10.20	Apertura della rachide lombare del lato destro con anestesia (etere), nessuna emorragia. Si cucisce la ferita cutanea.	
15.10	Aperta la ferita, si asporta la dura meninge e si copre con cotone imbevuto di soluzione fisiologica.	
15.23	Flessione dell'arto posteriore destro con	31
	Si ricopre di soluzione fisiologica.	
15.37	Flessione con	34,5
	Soluzione fisiologica.	
15.44	Flessione con	34,5
15.45	Soluzione Acetato potassico 5 °/o.	
15.50	Flessione con	33,5
15.51	Soluzione Acetato potassico 5 °/o.	
15.55	Flessione con	18,5
16	Soluzione fisiologica.	
16.10	Flessione con	37
16.14	Soluzione Acetato potassico 5 °/o.	
16.20	Flessione con	32,5
16.23	Soluzione Acetato potassico 5 °/o.	
16.30	Flessione con	19,5
16.31	Soluzione fisiologica.	
16.37	Flessione con	37,5

Data la costanza dei risultati ottenuti, mi limitai ad esperimentare l'azione sul midollo spinale del K_2CO_3, $C_2H_3O.OK$ e del KCl (soluzioni all'1 ed al 5 %).

Negli animali a sangue freddo potei osservare che, dopo un breve periodo di esagerazione dell'eccitabilità elettrica [fanno eccezione solo l'esperienze 13 e 17, mentre in qualche caso (esperienza 16) l'aumento arrivò a + 100 mm], si stabilisce in modo assai costante una *depressione* (v. specialmente le esperienza 15 e 17) che potrebbe essere portata, protraendo l'esperienza, fino alla completa paralisi.

Colle soluzioni al 5 % il periodo di aumento dell'eccitabilità elettrica non si manifesta affatto (Esperienza 18), *interviene invece rapidamente la paralisi.*

La soluzione fisiologica di NaCl in ogni caso ristabilisce quasi completamente ed in modo abbastanza rapido (Eperienza 13, 15 e 18) la funzione paralizzata. Le esperienze sugli animali a sangue caldo con $C_2H_3O.OK$, K_2CO_3, KCl all'1 %, mi diedero risultati identici. Il periodo di esagerazione dell'eccitabilità elettrica, quantunque meno cospicuo, non mancò mai, e fu sempre seguito da una notevole depressione, che la soluzione fisiologica valeva a sopprimere. In due casi (Esperienze 22 e 23) volli provare le soluzioni al 5 % di K_2CO_3 e di $C_2H_3O.OK$ ed ottenni la depressione dell'eccitabilità senza che fosse preceduta da un aumento iniziale.

Da tutto ciò mi sembra sia lecito conchiudere che anche sul *midollo spinale il* K *è principalmente un veleno paralizzante.* Il fatto che a dosi piccole dapprima agisce eccitando, vedremo trova riscontro nell'azione che i sali di K esercitano sui nervi periferici. Ciò del resto è abbastanza logico quando si pensi alle analogie di funzione e di costituzione anatomica che esistono nei due tessuti.

La soluzione fisiologica esercita un'azione riparatrice piuttosto notevole; assai più presto di quanto avvenga per il cervello, si ristabilisce la funzionalità normale e qualche volta anzi l'eccitabilità apparisce esagerata (Esperienza 18 e 24).

Azione delle soluzioni di sali potassici sui nervi periferici.

Questo argomento fu trattato motti anni or sono da GUTTMANN [1], il quale trovò che le soluzioni all'1 % di sali potassici hanno azione molto

(1) GUTTMANN, citato dal NOTHNAGEL e ROSSBACH : *Nuovi elementi di materia medica e terapia*. Trad. Ital., p. 31.

deleteria quando sieno applicate sui muscoli e sui nervi periferici separati dal corpo, mentre se circolano col sangue, agiscono molto debolmente sui muscoli, affatto sui nervi.

In seguito tale studio fu per molti anni quasi completamente trascurato. Se si eccettuino l'esperienze dell'Hay, secondo il quale il K paralizzerebbe i nervi splancnici, perchè dopo la sua somministrazione non è possibile, eccitando il midollo allungato o gli splancnici stessi, avere un restringimento dei vasi (1), si arriva fino al recente lavoro del Grützner (2), nel quale è dimostrato che l'azione fortemente eccitante che i sali di Rubidio e di Cesio hanno sui nervi motori, per il Potassio è appena accennata, essendo presto sostituita da una diminuzione dell'eccitabilità, che in dieci minuti circa conduce i nervi alla completa paralisi.

Considerata dunque la scarsità delle osservazioni esistenti credetti opportuno d'intraprendere una serie di ricerche per stabilire come agiscono le soluzioni di sali potassici applicate direttamente sui nervi.

Isolato lo sciatico delle rane o dei rospi, e stabilità la normale eccitabilità, applicai del cotone imbevuto con le soluzioni dei vari sali potassici, rinnovando di tratto in tratto l'eccitazioni elettriche per seguire le modificazioni che per esse intervenivano.

Mi servii degli stessi istrumenti adoperati nelle precedenti esperienze. Ebbi tutti i riguardi perchè il nervo si conservasse nelle migliori condizioni possibili.

---

(1) Contro questo lavoro e contro quello del Böhm, che per l'arsenico con metodo analogo di ricerca venne alle stesse conclusioni, furono sollevate molte obbiezioni, per le quali rimando al Lauder Brunton. Trattato di Farmacologia, Terapeutica e di Materia medica, 1891. Trad. Ital., p. 324.

(2) P. Grützner : *Ueber chemische Reizung von motorischen Nerven.* Pflüger's Arch., 1893, Bd. 53, S. 83.

Esperienza 25.

Ora	Sostanza applicata sul nervo	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.20	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria.
9.47		31	
9.48	» » »		Isolato lo sciatico sinistro.
10.18		33,5	
10.19	» » »		
10.29		31	
10.31	» acetato potassico 1 °/o.		
10.48		32,5	
10.49	» » » »		
11.18		28,5	
11.20	» » » »		
11.54		25	
11.55	» » » »		
12.10		20,5	

Esperienza 26.

15.24	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana esculenta.
16.15		34,5	
16.16	» » »		Isolato lo sciatico destro.
16.24		34	
16.25	» acetato potassico 1 °/o.		
16.38		38,5	
16.39	» » » »		
16.58		31,5	
16.59	» » » »		
17.10		26	
17.11	» » » »		
17.40		18,5	

Esperienza 27.

9.30	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria.
10.15		40	
10.16	» » »		Isolato lo sciatico destro
10.18		40,5	
10.23	» acetato potassico 5 °/o.		
10.35		18,5	
10.40	» » » »		
10.47		12,5	
10.48	» » » »		
11.2		8	

Esperienza 28.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.5	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria. Isolato lo sciatico sinistro.
16		29	
16.1	» » »		
16.25		29,5	
16.26	» acetato potassico 1/2 %.		
16.40		31	
16.42	» » » »		
16.55		33,5	
16.56	» » » »		
17.11		32	
17.12	» » » »		
17.40		32.5	
17.41	» » » »		
17.53		31,5	
17.55	» » » »		
18.5		31,5	

Esperienza 29.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.20	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria. Isolato lo sciatico destro.
16.6		32	
16.7	» » »		
16.20		31,5	
16.21	» acetato potassico 1/6 %.		
16.36		34	
16.37	» » » »		
16.56		34	
16.58	» » » »		
17.8		36	
17.9	» » » »		
17.38		41,5	
17.39	» » » »		
17.48		41,5	

Esperienza 30.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.55	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana esculenta; isolato lo sciatico destro.
9.59		37	
19.11	» » »		
10.16		37,5	
10.17	» » »		
10.37		37,5	
10.41	» solfato di potassio 1 %.		
10.47		20	
10.49	» fisiologica.		
11.20		26	
11.25	» solfato di potassio 1 %.		
11.35		14	

Esperienza 31.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.10	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana esculenta; isolato lo sciatico destro.
9.44		28	
9.45	» » »		
10.16		28	
10.17	» solfato potassico 1/2 %.		
10.24		31,5	
10.25	» » » »		
10.35		31	
10.36	» » » »		
10.52		31,5	
10.53	» » » »		
11.15		29	
11.19	» » » »		
11.57		30	
11.58	» » » »		
12.07		27,5	

Esperienza 32.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.16	Soluzione fisiologica NaCl.		Rana temporaria. Isolato lo sciatico sinistro.
9.46		32,5	
9.47	» » »		
10.17		31,5	
10.18	» solfafo potassico 1/6 %.		
10.26		37	
10.27	» » » »		
10.47		35	
10.48	» » » »		
11.16		30,5	
11.17	» » » »		
11.58		23,5	
11.59	» » » »		
12.06		21	

Esperienza 33.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.28	Solutione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico destro.
15.57		26,5	
15.58	» »		
16.08		27,5	
16.09	» »		
16.27		27,5	
16.28	» ossalato potassico 1 %.		
16.42		31	
16.43	» » » »		
17.06		15	

Esperienza 34.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.32	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico sinistro.
15.59		30	
16.	» »		
16.10		30	
16.11	» ossalato potassico 1/2 %.		
16.29		42	
16.30	» » » »		
16.43		32	
16.44	» » » »		
17.08		16,5	

Esperienza 35.

10.15	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico sinistro.
11.04		27,5	
11.05	» »		
11.11		27,5	
11.12	1 ossalato potassico 1/2 %.		
11.18		29,5	
11.20	» » » »		
12.05		18,5	

Esperienza 36.

15.10	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
15.55		30	
15.57	» . »		
16.10		30	
16.20	» nitrato potassico 1 %.		
16.30		43,5	
16.32	» » » »		
16.47		38	
16.49	» » » »		
17.02		28,5	
17.04	» » » »		
17.19		19,5	
17.20	» » » »		
17.26		19	

Esperienza 37.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.12	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
15.57		31	
16	» »		
16.12		31	
16.22	» nitrato potassico 1/2 %.		
16.32		32	
16.34	» » » »		
16.46		32,5	
16.48	» » » »		
17		34	
17.03	» » » »		
17.20		20	
17.21	» » » »		
17.30		19,5	

Esperienza 38.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.30	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico destro.
16.22		25,5	
16.24	» »		
16.37		25	
16.38	» Carbonato potassico 1 %.		
16.45		27	
16.47	» » » »		
16.57		26,5	
17	» » » »		
17.15		18	
17.17	» » » »		
17.28		12,5	

Esperienza 39.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.32	Soluzione fisiologica.		Bufo vulgaris. Sciatico sinistro.
16.25		28	
16.27	» »		
16.39		26,5	
16.41	» »		
16.58		26,5	
17	» Carbonato potassico 1/2 %.		
17.16		32,5	
17.18	» » » »		
17.30		34,5	
17.34	» » » »		
18.02		22	

Esperienza 40.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.05	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico destro.
9.32		41,5	
9.33	» »		
9.45		41	
9.46	» KBr 5 %.		
10.03		15,5	
10.04	» » »		
10.34		14,5	

Esperienza 41.

9.08	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico sinistro.
9.33		29	
9.34	» »		
9.48		29,5	
9.49	» KBr 2 1/2 %.		
10.05		30	
10.06	» » »		
10.35		23	
10.36	» » »		
10.50		22	
10.51	» » »		
11.10		21	

Esperienza 42.

9.52	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
10.12		28,5	
10.14	» »		
10.58		29	
11	» KBr 1 %.		
11.12		32,5	
11.14	» » »		
11.24		33,5	
11.26	» » »		
11.36		32,5	
11.38	» » »		
11.49		29	
11.51	» » »		
12.03		24	
12.05	» » »		
12.15		19,5	

Esperienza 43.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NORVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.22	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
15.58		34	
16	» »		
16.12		34,5	
16.13	» KBr 1/2 %.		
16.21		36	
16.22	» » »		
16.36		31,5	
16.37	» » »		
16.53		29	
16.54	» » »		
17.07		24,5	
17.08	» » »		
17.19		17,5	
17.20	» » »		
17.27		17	

Esperienza 44.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NORVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.54	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
16.17		28,5	
16.18	» »		
16.31		27,5	
16.32	» KBr 1/4 %		
16.41		29	
16.44	» » » »		
16.58		30,5	
17	» » » »		
17.13		30,5	
17.14	» » » »		
17.23		31	
17.24	» » » »		
17.32		32	
17.34	» » » »		
17.41		30	
17.43	» » » »		
17.50		31	
17.51	» » » »		
17.58		31,5	
17.59	» » » »		
18.11		33	
18.12	» » » »		
18.21		34,5	

Esperienza 45.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazzioni
15.39	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
16.25		33,5	
16.29	» »		
16.39		33,5	
16.41	» »		
17.09		34	
17.12	» KBr 1/6 °/o		
17.20		37	
17.22	» » » »		
17.28		35	
17.31	» » » »		
17.39		40	
17.40	» » » »		
17.56		40,5	
17.58	» » » »		
18.20		40	

Esperienza 46.

14.48	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico sinistro.
15.19		33,5	
15.20	» »		
15.27		34	
15.28	» KBr 1/2 °/oo		
15.40		35	
15.42	» » » »		
15.52		38	
15.54	» » » »		
16.25		38,5	
16.26	» » » »		
16.44		38	
16.45	» » » »		
17.05		39	
17.06	» » » »		
17.32		43,5	
17.33	» » » »		
17.37		43	

Esperienza 47.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.24	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico sinistro.
9.50		29	
9.51	» »		
10.19		29	
10.20	» KBr 1 °/ooo		
10.32		33	
10.33	» » » »		
10.50		35	
10.51	» » » »		
11.20		38	
11.21	» » » »		
11.40		39	
11.41	» » » »		
12.04		42	

Esperienza 48.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
10.04	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico destro.
10.38		33,5	
10.40	» »		
11.03		34	
11.04	» KI 1 °/o.		
11.18		35	
11.19	» »		
11.30		33,5	
11.32	» »		
11.43		31	
11.46	» »		
11.54		28	
11.56	» »		
12.09		23	
12.10	» fisiologica.		
14.54		37	
14.55	» KI 1 °/o.		
15.10		22.5	
15.18	» »		
15.34		19	

Esperienza 49.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazzioni
10.06	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
10.58		28	
11.01	» »		
11.20		29,5	
11.22	» KI 1/2 %.		
11.32		29,5	
11.33	» »		
11.47		33	
11.49	» »		
11.59		33,5	
12.03	» »		
12.12		31	
12.13	» »		
12.20		32,5	
12.22	» fisiologica.		
14.48		30	
14.50	» KI 1/2 %.		
15.26		33,5	
15.28	» »		
15.37		32,5	
15.39	» »		
16.55		33	

Esperienza 50.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazzioni
14.45	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
15.06		39	
15.07	» »		
15.21		39	
15.22	» KI 1/4 %		
15.35		55	
15.38	» »		
15.49		50	
15.52	» »		
16.15		39	
16.16	» »		
16.27		36,5	
16.29	» »		
16.36		33.5	
16.37	» »		
16.46		31	
16.47	» »		
17.08		25	

Esperienza 51.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
14.57	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
15.34		35	
15.35	» »		
15.45		35	
15.47	» KI 1/6 %.		
15.55		35	
15.56	» »		
16.17		35,5	
16.18	» »		
16.29		36	
16.30	» »		
16.39		37,5	
16.40	» »		
16.48		38,5	
16.49	» »		
17.10		40,5	
17.11	» »		
17.29		41	

Esperienza 52.

14.39	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico destro.
15.14		26,5	
15.20	» »		
15.40		26,5	
15.42	» KCl 1 %		
15.50		34	
15.54	» » »		
16.04		35	
16.07	» » »		
16.12		33	
16.15	» » »		
16.25		26	
16.28	» » »		
16.34		25	
16.37	» » »		
16.54		24,5	

Esperienza 53.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
14.15	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico sinistro.
15.30		28,5	
15.39	» »		
15.44		29	
15.49	» KCl 1/2 %		
15.57		37,5	
16.02	» » » »		
16.10		27	
16.12	» » » »		
16.20		15	
16.27	» » » »		
16.32		15	
16.33	» » » »		
16.56		14,5	

Esperienza 54.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.12	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
9.35		32,5	
9.36	» »		
10.10		33,5	
10.12	» »		
10.20		33	
10.32	» KCl 1/4 %.		
10.52		38	
10.54	» »		
11.15		38	
11.16	» »		
11.24		38	
11.25	» »		
11.49		38,5	
11.50	» »		
12.02		32	
12.03	» »		
12.10		32,5	

Esperienza 55.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
9.16	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico destro.
9.39		31	
9.40	» »		
10.40		31	
10.41	» KCl 1/6 °/o.		
11,17		36	
11.18	» »		
11.25		36,5	
11.27	» »		
11.36		37	
11.37	» »		
11.51		36,5	
11.53	» »		
12		36	
12.01	» »		
12.09		37,5	
12.10	» fisiologica.		
14.30		32,5	
14.31	» KCl 1/6 °/o.		
14.50		41,5	
14.51	» »		
15.01		43,5	
15.03	» »		
15.14		40	

Esperienza 56.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.29	Soluzione fisiologica.		Rana esculenta. Sciatico destro.
16.02		31,5	
16.03	» »		
16.12		31,5	
16.13	» H^2O.		
16.31		32,5	
16.32	» »		
16.44		31,5	
16.45	» »		
17.08		35	
17.09	» »		
17.31		41	
17.32	» »		
17.45		47	
17.46	» »		
19.15		40,5	

Esperienza 57.

Ora	SOSTANZA APPLICATA SUL NERVO	Distanza dei rocchetti	Osservazioni
15.28	Soluzione fisiologica.		Rana temporaria. Sciatico sinistro.
16.01		28	
16.02	» »		
16.19		29	
16.20	» H^2O.		
16.33		35,5	
16.34	» »		
16.59		35	
17	» »		
17.14		34	
17.15	» »		
17.42		32	
17.43	» »		
17.54		30,5	
17.55	» »		
19.02		30	
19.10	» »		
19.30		29	

Esperienza 58.

Bufo vulgaris. — Fissato l'animale sopra un pezzo di sughero senza distruggere il midollo.

Ora		
10.05	Eccitando lo sciatico destro ottengo la flessione della zampa con 40	Eccitando direttamente il muscolo adduttore della zampa destra ottengo la contrazione con 33,5
10.15	Iniezioni di 2 mgr. di acetato potassico nel sacco dorsale.	
10.25	Eccitando lo sciatico flessione con 40,5	Eccitando il muscolo contrazione con 33,5
10.30	Iniezione di 3 mgr. di acetato potassico.	
10.40	Eccitando lo sciatico flessione con 40,5	Eccitando il muscolo contrazione con 34
10.55	Iniezione 5 mgr. di acetato potassico.	
11.03	Eccitando lo sciatico flessione con 39	Eccitando il muscolo contrazione con 33
11.10	Eccitando lo sciatico flessione con 38,5	Eccitando il muscolo contrazione con 32
11.15	Iniezione 3 mgr. di acetato potassico.	
11.25	Eccitando lo sciatico flessione con 37,5	Eccitando il muscolo contrazione con 31,5

Il cuore quantunque un po'rallentato pulsa regolarmente. Nessuna paralisi muscolare; l'animale cammina benissimo.

In queste esperienze adoperai animali a sangue freddo (rane e rospi). Saggiai l'azione sui nervi periferici dell'$C_2H_3O.OK$, K_2SO_4, KNO_3, $C_2HKO_4.H_2O$, K_2CO_3, KBr, KJ, KCl.

Le soluzioni al 5 % (esperienze 27 e 40) manifestarono una schietta azione paralizzante che intervenne assai velocemente. Soluzioni all'1 % (Esperienze 25, 26, 30, 33, 36, 38, 42, 48 e 52) portarono egualmente ad una depressione dell'eccitabilità, che continuando l'esperienza sarebbe finita con la completa paralisi, ma ad essa precedeva sempre un periodo di eccitazione, il più spesso leggera, che però in qualche caso poteva esser relativamente cospicua (Esper. 36 e 48). Una fenomenologia del tutto analoga diedero le soluzioni al 1/2 %, salvo che il periodo di eccitazione fu più intenso ed un po' più prolungato (Esp. 34, 35, 37, 39, 43, 53) ed in qualche caso non fu seguito da una diminuzione dell'eccitabilità elettrica (Esp. 28, 31, 49).

Soluzioni più diluite diedero sempre eccitazione (solo nell'esperienza 32 ad essa si sostituì dopo un certo tempo la paralisi).

In quattro esperienze (30. 48, 49, 55) provai l'influenza che la soluzione fisiologica di NaCl, poteva esercitare sui nervi avvelenati dal K: sembra che essa possa ristabilire le funzionalità, ma solo in un tempo piuttosto lungo.

Concludendo adunque le soluzioni dei sali potassici al 5 % esercitano una *notevole azione paralizzante sui nervi periferici*. Per soluzioni più diluite la diminuzione dell'eccitabilità è preceduta da un periodo di eccitazione, che va aumentando con la diluizione delle soluzioni e può anche del tutto sostituirsi all'azione paralizzante.

Questo fenomeno di eccitazione non posso però affermare dipenda esclusivamente dalla soluzione del sale potassico, perchè l'acqua distillata (Esp. 56 e 57), sembrerebbe avesse un'influenza analoga sui nervi periferici.

In un'esperienza (58) potei vedere che l'acetato potassico iniettato nel sacco dorsale di un rospo a piccole dosi(1), porta una diminuzione dell'eccitabilità dei nervi e dei muscoli.

---

(1) Questo fatto fu osservato anche dal CAVAZZANI per l'ossalato potassico.

ALBERTO CAVAZZANI: *Sull'azione dell'ossalato potassico sul plasma muscolare, quale contributo alla dottrina della contrazione e di un nuovo antagonismo farmacologico.* Riforma medica. Giugno 1892, pag. 131—132.

Azione delle soluzioni di sali potassici sui muscoli dello scheletro.

Più numerosi di quello che non sia per il sistema nervoso centrale e periferico, sono gli studi sull'azione che le soluzioni di sali potassici esercitano sui muscoli striati. Il Lauder Brunton(1) nel suo classico trattato, dice che i sali di K « aumentano dapprima l'altezza della contrazione muscolare, poi le dosi moderate come le grandi accorciano la curva e ne diminuiscono l'altezza, ed alla fine producono la completa paralisi del muscolo ». Ricorda un lavoro suo e di Cash(2) nel quale fu stabilito che il K ha un'azione antagonistica sui muscoli avvelenati da Veratrina, Bario, Stronzio, Calcio, ripristinando le condizioni normali della curva muscolare, che era stata prolungata in modo eccessivo da questi veleni.

Come abbiam visto precedentemente, il Guttmann(3) ammette che soluzioni all'1 % di sali potassici abbiano azione paralizzante sul muscolo isolato dall'organismo, mentre se circolano col sangue agiscono assai debolmente. L'azione loro sarebbe di natura chimica, non deriverebbe da sostrazioni di H_2O, perchè soluzioni analoghe di NaCl sarebbero affatto indifferenti.

Per Ranke(4) i composti potassici sono veleni muscolari. Fra gli autori più recenti troviamo il Kunkel(5) che iniettando soluzione fisiologica di NaCl contenente del nitrato potassico (miscela di 100 c.c. di soluzione fisiologica e 10 c.c. di soluzione di nitrato potassico all' 1.05 %) nell'aorta addominale delle rane, vide che ai primi c.c. iniettati nulla si osserva di notevole, arrivati al 4° od al 5° c.c. compaiono scosse fibrillari nei muscoli del treno posteriore, che aumentano sempre più, fino a passare in uno stato di contrattura persistente, dopo la quale l'animale muore. Corrispondentemente da principio l'eccitabilità muscolare e l'altezza delle contrazioni sono aumentate; col sopraggiungere delle scosse fibrillari esse vanno a mano a mano estinguendosi. Se si iniettano soluzioni pure di nitrato potassico, il muscolo entra subito in uno stato di rigidità, le gambe vengono distese tetanicamente e dopo qualche secondo interviene la paralisi e con essa la morte.

---

(1) Lauder Brunton : Trattato di farmacologia. Pag. 156.

(2) Brunton and Cash : Proc. Roy. Soc. 1883.

(3) Guttman : Loco citato.

(4) Ranke : *Untersuchungen über die chemischen Bedingungen der Ermüdung des Muskels.* 1864.

(5) Kunkel J. A. : *Ueber die eine Grundwirkung von Gifte auf die quergestreifte Muskelsubstanz.* Pflüger's Arch. 1885, Bd. 36, S. 353.

Il CURCI(1) raffrontando in due suoi lavori l'azione dei metalli alcalini ed alcalino terrosi, ammette che nei mammiferi i sali di K agiscano su tutto il sistema muscolare, sia volontario che involontario, quantunque meno energicamente su quello che su questo; ed in via generale dapprima producano un'eccitazione e poi la paralisi.

A. CAVAZZANI(2) trovò che l'ossalato potassico impedisce al plasma muscolare di coagularsi. Con iniezioni di questo sale fatte nel sacco dorsale della rana, in modo tale da evitare la paralisi d'origine centrale, vide scomparire l'irritabilità muscolare. Lavando i muscoli con soluzione fisiologica ridiventano eccitabili. Si tratterebbe adunque di un'azione anticoagulante analoga a quanto avviene per il plasma muscolare in vitro.

L'A. ricorda un lavoro di ARTHUS e PAGÈS(3) in cui è messa in evidenza l'azione anticoagulante che l'ossalato potassico esercita sul latte. Questo fenomeno sarebbe causato dalla precipitazione dei sali di calcio. Il CAVAZZANI con esperienze sulle rane trova che lo stesso si può affermare per i muscoli.

Il LOCKE(4) per il KCl ed il BLUMENTHAL(5) studiando il liscivio di Na, K, NH_4 trovano che il potassio deprime l'eccitabilità muscolare e secondo il LOCKE l'azione eccitante del NaCl varebbe a ristabilire del tutto od in parte le normali condizioni del muscolo avvelenato.

Dal complesso di tutti questi lavori mi sembra che in modo chiaro emerga l'influenza deleteria esercitata dai sali di potassio sui muscoli striati. Regna invece una certa confusione tra gli A.-A. per quanto riguarda le particolarità di quest'azione.

Alcuni ammettono che preceda un periodo di eccitazione, il quale per KUNKEL porterebbe fino ad uno stato tetanico; altri di questo fenomeno non fanno parola (GUTTMANN, LOCKE, BLUMENTHAL) ed accennano solo le particolarità dell'azione paralizzante dovuta al K.

Questa discordanza in una questione che sembrerebbe dovesse essere semplicemente di fatto, non può a meno di sembrar strana, e si arriva solo a spiegarla con la grande varietà d'indirizzi che furono di guida nelle ricerche fatte. Troppo spesso i metodi di esperimento usati mettono i

(1) CURCI : Loco citato.

(2) CAVAZZANI : Loco citato.

(3) ARTHUS et PAGÈS : Arch. de Physiol. norm. et path. 1890, pag. 331—330.

(4) LOCKE : *Die Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung auf quergestreifte Muskeln.* Pflüger's Arch. Bd. 54, 1893, S. 501.

(5) BLUMENTHAL : *Ueber die Wirkung verwandter chemischen Stoffe auf den quergestreiften Muskeln.* Pflüger's Arch. 1896, Bd. 62, S. 513.

muscoli in condizioni eccessivamente anormali diminuendo perciò il valore dei risultati ottenuti.

Per spiegare l'azione del K sui muscoli il BUCHHEIM(1) suppose che la sostanza contrattile muscolare sia una combinazione molecolare di certe sostanze proteiche con i sali di K. Se la quantità di questo metallo è troppo grande la combinazione perderebbe le sue proprietà fisiologiche. Più recentemente BOTTAZZI(2) emise una ipotesi assai analoga alla precedente. Egli dice(3) che « sembra essere un principio generale che i protoplasmi viventi non tollerano nei succhi che li bagnano, la presenza in eccesso di Ioni metallici della stessa natura di quelli, che i protoplasmi contengono allo stato di combinazione nelle loro molecole constitutive.

Questo principio vale certamente per i K^+ rispetto ai protoplasmi animali (almeno dei vertebrati) e per i Na^+ rispetto ai protoplasmi vegetali (salvo possibili eccezioni) ed è verosimile che valga anche per i Ca^{++}. »

Nelle richerche da me intraprese mi proposi di seguire il metodo comunemente usato per studiare l'azione dei farmaci sui muscoli dello scheletro. Dopo distrutto nei rospi il midollo, scopersi il gastrocnemio di un lato, ne distraccai il tendine dall'osso, cercando di conservare il più possibile intatti i normali rapporti del muscolo e lo unii poscia alla leva del miografio di MAREY. La eccitazione elettrica era fornita dalla solita batteria di 6 pile Leclanché, che metteva in movimento una slitta di DUBOIS REYMOND nel cui circuito interno un apparecchio del CYON eliminava le correnti di apertura.

Un metronomo chiudeva la corrente in modo d'avere una eccitazione al minuto secondo.

Esperienza 59.

Bufo vulgaris. — Alla prima eccitazione il muscolo si contrae violentemente, alzando la penna scrivente di circa cm. 7; ripeto l'eccitazioni per una trentina di volte ed ottengo contrazioni sempre della stessa altezza senza alcun segno di affaticamento; sospesa la corrente, il muscolo si ralascia alquanto. Dopo qualche minuto ripeto l'eccitazioni ottenendo un tracciato con gli stessi caratteri del precedente.

Copro il muscolo per 4' con cotone imbevuto di una soluzione all' 1 % di acetato

---

(1) BUCHHEIM: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 3, S. 252.

(2) F. BOTTAZZI e J. CAPELLI: *Il sodio ed il potassio negli eritrociti del sangue di diverse specie animali e in varie condizioni fisio-pathologiche.* Rendiconti R. Acc. dei Lincei. Vol. 8, S. 5, pag. 65.

(3) BOTTAZZI: *Circa la funzione biologica del calcio.* Rivista critica di Clinica Medica. Anno III, 1902, 25, pag. 503.

potassico. Ottengo un tracciato che non raggiunge l'altezza del precedente, le singole contrazioni sono meno elevate; dopo una decina di eccitazioni incomincia la fatica. Copro il muscolo per altri 8′ con cotone imbevuto della stessa soluzione di acetato potassico, stimolando nuovamente le contrazioni sono assai basse e distano dall'ascissa di 6 cm., assai presto interviene la fatica.

Provo a lavare ripetutamente il muscolo con soluzione fisiologica di cloruro di sodio (per 25′), senza ottenere risultati degni nota. Lascio il muscolo in riposo coperto con cotone imbevuto della stessa soluzione fisiologica. Dopo 3 ore il tracciato s'è un poco elevato sull'ascissa, posso avere una ventina di contrazioni poco meno estese delle normali. Facendo agire sul muscolo per 4′ una soluzione di acetato potassico all' 1 % riottengo la paralisi.

Esperienza 60.

Bufo vulgaris. — In tre successivi tracciati normali ottengo ciascuna volta una ventina di contrazioni sempre della stessa altezza, elevate sopra l'ascissa di cm. 8. Coperto il muscolo con soluzione di acetato potassico al 1 % prima per 4′ e poi per altri 8, il tracciato si abbassò di 1 cm., le singole contrazioni sono molto meno estese e presto interviene la fatica. Coperto muscolo con cotone imbevuto di soluzione fisiologica per 15′ riprese un pò della sua eccitabilità. (*V. Tavola I*).

Esperienza 61.

Bufo vulgaris. — In questa esperienza si fa girare il cilindro più velocemente del solito per poter esaminare la forma delle singole contrazioni. Coll'acetato di potassio si ottiene prontamente la paralisi, senza che alcuna modificazione di forma si possa riscontrare nelle singole contrazioni. La soluzione fisiologica di cloruro di sodio ristabilì in parte la funzionalità, rimanendo però la eccitabilità del muscolo molto al di sotto del normale.

Esperienza 62.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale si eleva di 8 cm. sull'ascissa, con ripetute applicazioni di una soluzione di nitrato potassico all' 1 %. (Complessivamente per 12′) si ottiene una forte diminuzione nell' altezza delle contrazioni, senza che il tracciato si avvicini all'ascissa.

A più riprese provo il lavaggio con soluzione fisiologica di cloruro di sodio. la curva si eleva un po'al di sopra della norma, senza che le contrazioni riacquistino quasi nulla in altezza.

Esperienza 63.

Bufo vulgaris. — Tracciato normale coi soliti caratteri, salvo che di assai poco si innalza sulla linea orizzontale. Il nitrato di potassio (1 %) applicato in tre riprese per 15′ diminuisce di molto l'estenzione delle singole contrazioni, ma aumenta di 1/2 cm. circa la distanza del tracciato dall'ascissa; per modo che, pure arrivando alla stessa altezza del tracciato normale, le singole contrazioni sono meno estese. La soluzione fisiologica ristabilisce un poco la eccitabilità in gran parte perduta. diminuendo la stato di contrattura.

Esperienza 64.

Bufo vulgaris. — Le contrazioni normali sono di assai poco elevate sull'ascissa: applicando per 2' la soluzione all'1 % di ioduro potassico si ottiene una forte contrattura (3 cm.) del muscolo, che risponde appena agli eccitamenti elettrici. Una applicazione per 10' di soluzione fisiologica di NaCl diminuisce questo stato di tonicità ed aumenta corrispondentemente l'altezza delle contrazi ni muscolari. Questo fenomeno posso ripeterlo varie volte. si noti però che ad ogni applicazione del sale di potassio, più incompleta apparisce l'azione della soluzione fisiologica, la contrattura diminuisce, ma allo stimolo il muscolo reagisce pochissimo.

Esperienza 65.

Bufo vulgaris. — Le contrazioni normali si elevano di due cm circa al di sopra dell'ascissa. Dopo 3' per l'KI (1 %) il tracciato s'innalzò sul precedente di qualche mm. mentre le singole contrazioni sono più basse. Questa leggerissima contrattura in prosieguo scompare e dopo 15' in cui agisce la soluzione potassica, si ritorna alla stessa distanza dall'ascissa. Quantunque le contrazioni siano piccolissime, la fatica interviene piuttosto lentamente. Nessun effetto ottengo con la soluzione fisiologica. *(V. Tavola I.)*

Esperienza 66.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale è piuttosto elevato; per l'KI (1 %) nessuna contrattura muscolare, ben presto invece si fa notevole la diminuzione nell'altezza delle contrazioni, tanto che si arriva in 10' alla quasi completa paralisi. La soluzione fisiologica non tra alcuna azione. *(V. Tavola II.)*

Esperienza 67.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale piuttosto elevato sull'ascissa (4 cm.) è quasi nulla modificato dalla soluzione all' 1 % di solfato potassico (applicato per 2'). Dopo 5' incomincia a manifestarsi la paralisi che dopo altri 5' è ancora più evidente. Il tracciato si è nel suo complesso abbassato, e piuttosto veloce interviene la fatica. Con la soluzione fisiologica scarso effetto si ottiene, l'abbassamento della curva è arrestato ed un po' più elevate sono le contrazioni. *(V. Tavola II.)*

Esperienza 68.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale si eleva 5 cm. sull'ascissa. Col K Br. (1 %) interviene la paralisi muscolare con abbassamento di 1 cm. della curva di contrazione. La soluzione fisiologica ripristina in piccola parte la forza del muscolo avvelenato.

Esperienza 69.

Bufo vulgaris. — Le contrazioni normali sono abbastanza elevate sull'ascissa. Il K Br (1 %) fu applicato complessivamente per 25', si ottenne una discreta diminuzione dell'eccitabilità muscolare con un certo abbassamento del tracciato. La soluzione fisiologica diede alle contrazioni un carattere quasi normale, sebbene si possa notare una certa irregolarità nella loro altezza.

Esperienza 70.

Bufo vulgaris. — Il primo tracciato di assai poco si eleva sulla linea orrizontale. Una soluzione di K Br (1 %) in 3 periodi della complessiva durata di 25', porta la quasi

completa paralisi del muscolo, con un abbassamento del tracciato relativamente notevole. La soluzione fisiologica restituisce in gran parte la normale funzionalità, ma non rialza la curva di contrazione ed abbastanza veloce interviene la fatica.

Esperienza 71.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale ha i soliti caratteri; di 4 1/2 cm. s'innalza sull'ascissa; ripetuto per 2 volte non si osservano segni di fatica. Applicato in 3 periodi (complessivamente di 18') il KCl (1 %) si ottiene quasi la completa paralisi del muscolo con abbassamente del tracciato di 2 cm. circa. La soluzione fisiologica ha pressochè nessuna influenza.

Esperienza 72.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale supera l'ascissa di 1 cm. Il carbonato potassico (1 %) posto sopra il muscolo in tutto per 20', rende le contrazioni molto meno estese ed un po'irregolari. Si nota un notevole abbassamento del tracciato. La soluzione fisiologica ritorna al muscolo quasi completamente la sua primitiva eccitabilità.

Esperienza 73.

Bufo vulgaris. — In questa esperienza si fa girare il tamburo del chimografo più velocemente del solito. Si fanno ripetute applicazioni di carbonato K (1 %). I risultati sono conformi all'esperienza precedente. Si può constatare che la forma delle contrazioni anche quando il muscolo è vicino allo paralisi, è identica alla normale. La soluzione fisiologica ha una influenza abbastanza notevole.

Esperienza 74.

Bufo vulgaris. — I tracciati normali presentano i soliti caratteri, applico ripetutamente l'H^2O ed ottengo una diminuzione dell'eccitabilità del muscolo. La soluzione fisiologica ripristina le condizioni normali, lo stesso fenomeno può essere ripetuto per 3 volte.

Esperienza 75.

Bufo vulgaris. — Ottenuto il tracciato normale, applico una soluzione al 5 % di acetato potassico. Dopo 2' le contrazioni sono assai basse. La soluzione fisiologica applicata per 15' non ebbe alcun effetto. Il tracciato va avvicinandosi all'ascissa.

Da questa serie di esperienze mi sembra resulti confermato in modo sicuro, che le soluzioni di sali potassici hanno sui muscoli striati degli animali a sangue freddo una notevole azione paralizzante. Invero lo spasmo muscolare che per due volte potei osservare (Esper. 64 e 65), credo sia stato del tutto casuale: pur trascurando il fatto che nella prima di queste due esperienze la contrattura fu assai piccola, ricordo che alcune volte i muscoli dei batraci, specie quando sta per finire il letargo, presentano uno stato di contrattura. Nel caso speciale poi, saggiata ripetutamente l'azione degli stessi sali, non vidi più ripetersi il fenomeno, distruggendo in tal modo l'importanza che a tutta prima potrebbe sembrare avessero quelle due esperienze.

Usai la soluzione all'1 % nella considerazione che per la piccola quantità applicata sul muscolo (un piccolo batuffolo di cotone bagnato con 3 o 4 goccie di soluzione potassica, corrispondente ad 1 o 2 mgr. di sale potassico) minime traccie di sale potassico potevano essere assorbite.

E d'altra parte i dubbi risultati ottenuti con le soluzioni ipotoniche applicate sui nervi periferici poco m'incoraggiavano a proseguire per tale via.

In un caso (Esp. 75) adoperai la soluzione di acetato potassico al 5 % ed ottenni assai rapidamente una paralisi sulla quale la soluzione fisiologica non esercitava alcuna influenza.

Dalle mie ricerche risulterebbe che la soluzione fisiologica di NaCl avrebbe un'influenza assai scarsa sui muscoli avvelenati col K : di 16 osservazioni infatti, in 5 l'azione è completamente mancata, in 7 è scarsa, in 4 sole è abbastanza notevole. Debbo inoltre notare che anche quando potei ottenere un qualche effetto, era necessario passe sempre un tempo lungo (25 e 30') rendendo impossibile escludere che si trattasse di una semplice azione di lavaggio.

Per riassumere in brevi parole i resultati delle precedenti ricerche dirò :

1) Che tutte le soluzioni dei sali di potassio adoperati esercitano sul cervello e sui muscoli dello scheletro un'azione nettamente paralizzante.

2) Che per soluzioni all'1 % applicate sul midollo spinale e sui nervi periferici si vede precedere un periodo di eccitazione.

3) Che soluzioni di concentrazione superiore all'1 % manifestano sugli stessi tessuti una chiara azione paralizzante.

Le applicazioni locali dei sali di potassio hanno adunque sul sistema nervoso centrale e periferico e sui muscoli dello scheletro una spiccata influenza paralizzante. Quest'azione si deve senz'altro attribuire al K^+ perchè è noto, per le recenti teorie fisico-chimiche, che i sali dei metalli in soluzioni diluite si scindono negli Ioni che li costituiscono, ed inoltre perchè qualunque sia stato il sale adoperato si arrivò sempre ad identici risultati.

La paralisi non può dipendere da profonde modificazioni cellulari dal momento che un'abbondante lavaggio con soluzione fisiologica di NaCl vale a toglierla in modo più o meno completo. Conformemente ai risultati ottenuti dall'HEUBEL(1) sul muscolo cardiaco e più recentemente dal

(1) HEUBEL : *Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre.* Pflüger's Arch., Bd. 45, 1899, S. 461.

FILIPPI(1) sui muscoli volontari, non si può ammettere che la soluzione cloruro-sodica eserciti una vera e propria azione antagonistica a quella del K.

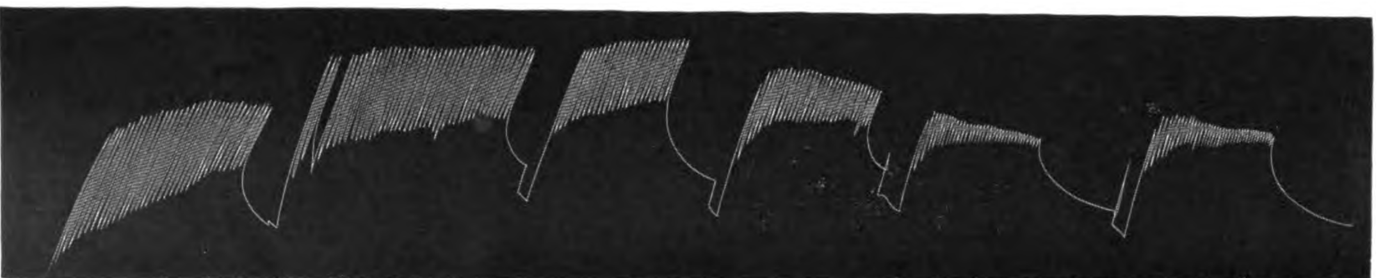
È assai probabile che il cloruro di sodio agisca solo asportando meccanicamente il potassio esistente nella ferita permettendo intanto alla circolazione sanguigna di liberare i tessuti dal K assorbito.

Padova, dec. 1902.

(1) EDUARDO FILIPPI : *Influenza della immersione del muscolo in vari liquidi sopra la curva automatica della fatica*. Arch. di farmacologia sperim. e scienze affini. Anno I, 1902, fasc. II, pag. 49.

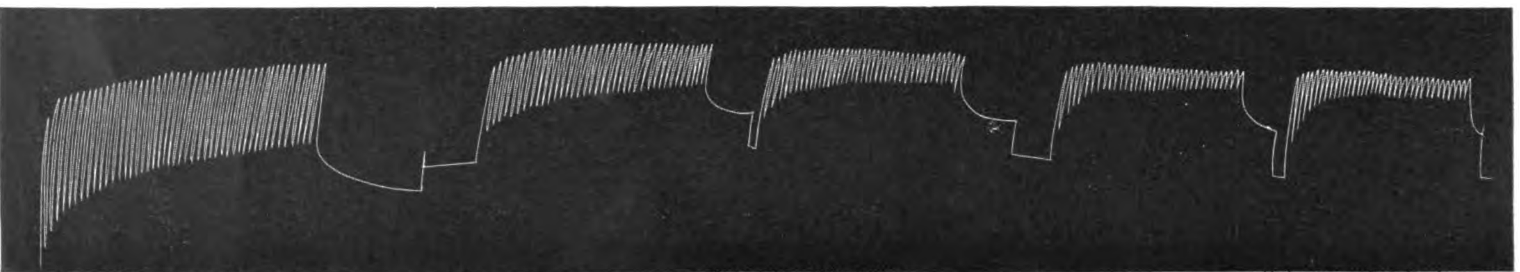
TAVOLA I.

Esperienza 60.



Tracciato normale. Soluzione acetato Potassico 1 °/o. Soluzione fisiologica.

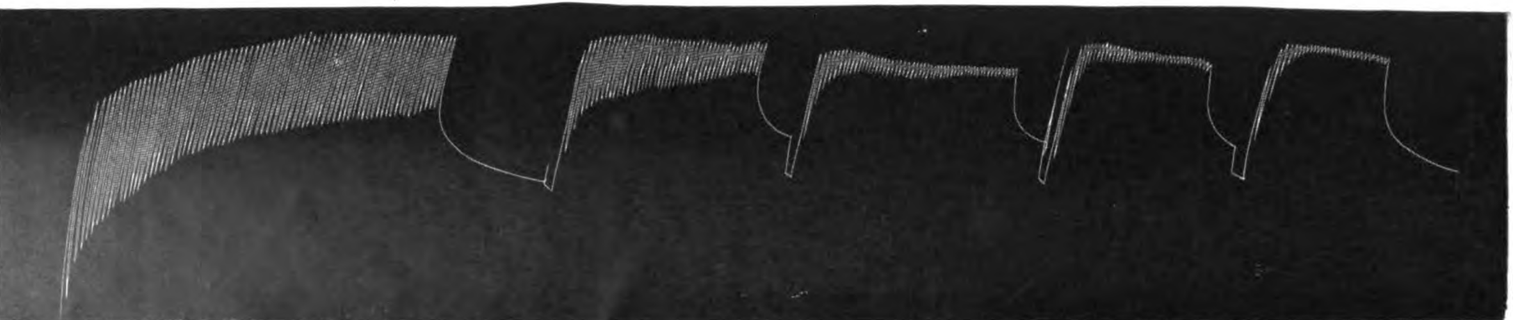
Esperienza 65.



Tracciato normale. Soluzione KI 1 °/o. Soluzione fisiologica.

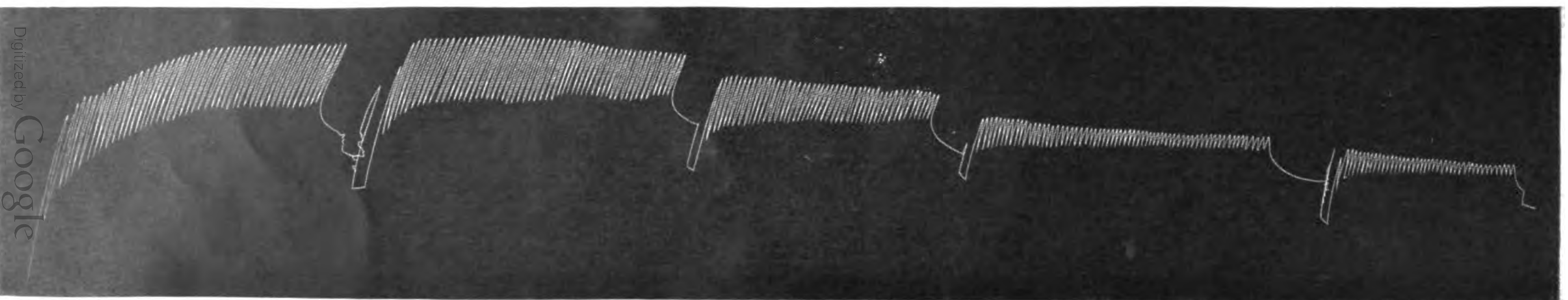
TAVOLA II.

Esperienza 66.



Tracciato normale. Soluzione KI 1 %. Soluzione fisiologica.

Esperienza 67.



Tracciato normale. Soluzione Solfato potassico 1 % Soluzione fisiologica.

Laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Montpellier.

Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires

PAR

E. HÉDON & C. FLEIG.

On sait que dans l'intoxication par le chloralose la sensibilité des centres nerveux aux excitations mécaniques venues de la périphérie est considérablement accrue, et les réflexes exagérés d'une manière remarquable. On peut exprimer l'état de l'animal chloralosé en disant, avec M. Ch. Richet, « que le cerveau est *engourdi* et que la moëlle est *éveillée*, non seulement éveillée, mais encore *surexcitée* (1). » D'autre part le chloralose exerce une action très marquée sur les mouvements respiratoires qu'il ralentit parfois à un degré extrême. La constatation de ces phénomènes nous a amenés à rechercher ce que deviennent les réflexes respiratoires chez les animaux chloralosés.

I. Modifications des mouvements respiratoires chez les animaux chloralosés.

Rappelons tout d'abord les effets connus du chloralose sur la respiration.

Chez le chien, avec une faible dose, suffisante toutefois pour amener la narcose (soit 0,06 gr. par kilogr. d'animal, en injection intraveineuse), on observe souvent que les mouvements respiratoires deviennent convulsifs, saccadés et irréguliers : l'inspiration se fait par à coups, avec bruit glottique (hoquet); mais parfois aussi l'animal reste calme, la respiration régulière et l'on n'observe qu'un faible ralentissement des mouvements

(1) Ch. Richet : Dict. de Physiologie. Art. chloralose.

respiratoires. Si la dose est plus forte (soit 0,10 gr. par kilogr.), il est de règle que la respiration soit notablement ralentie, en même temps que son amplitude augmente; cependant, suivant les animaux, ce ralentissement est plus ou moins accentué. Chez certains chiens, plus sensibles au chloralose, le nombre des respirations peut tomber à un chiffre très bas. Ainsi, nous avons observé un chien qui, après l'injection intraveineuse d'une dose de chloralose de 0,10 gr. par kilogr., ne respirait plus, deux heures après l'injection, que une fois toutes les deux minutes, et cependant cette respiration suffisait pour entretenir ses échanges; car cet état se prolongea fort longtemps, et, bien que l'animal abandonné à lui-même, sans respiration artificielle, parût devoir bientôt succomber, le lendemain on le trouva parfaitement rétabli.

Quand la quantité de chloralose injectée atteint la dose mortelle (0,15 gr. par kilogr.), on observe en outre, lorsqu'on empêche l'animal de se refroidir, le phénomène de la respiration périodique, ainsi que l'ont indiqué MM. PACHON et CH. RICHET (1).

Chez le lapin et le cobaye, on observe également sous l'influence du chloralose un ralentissement et une augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires, mais ces phénomènes sont moins accentués que chez le chien. Nous avons constaté que ce ralentissement de la respiration se montre aussi chez les oiseaux. Enfin, chez la grenouille, E. CHAMBARD (2) en enregistrant les battements de la région sus-hyoidienne, a constaté qu'après une période de respirations irrégulières où l'on observe une alternance de battements énergiques et faibles, la respiration se régularise, puis présente un ralentissement considérable et une grande amplitude.

En somme, dans l'intoxication chloralosique, les mouvements respiratoires sont modifiés d'une manière variable suivant les doses et les individus, mais il y a une altération qui parait constante, c'est le ralentissement de la respiration. Ce ralentissement est précisément une circonstance favorable pour l'étude des réflexes respiratoires.

II. Réflexes respiratoires produits par la compression du thorax.

Un des réflexes les plus intéressants que l'on peut provoquer chez les animaux chloralosés, consiste dans l'accélération des mouvements respiratoires sous l'influence d'une compression continue exercée sur le thorax.

(1) PACHON et CH. RICHET : *De la respiration périodique dans l'intoxication par le chloralose.* C. R. de la Soc. de Biol. 11 mars 1893.

(2) E. CHAMBARD : *Essai sur l'action physiologique et thérapeutique du chloralose.* Revue de médecine, 1894, p. 306.

A. EFFETS DE LA COMPRESSION CONTINUE DU THORAX.

Lorsque, sur un chien chloralosé à respiration ralentie, on comprime le thorax dans la main en appliquant le pouce d'un côté sur la paroi costale et les quatre doigts de l'autre, de manière à rapprocher les parois opposées, on voit immédiatement le rythme de la respiration se modifier. Les mouvements respiratoires s'accélèrent fortement, en même temps qu'ils diminuent d'amplitude (fig. 1 et 2). Il s'agit ici d'un réflexe spécial, et le résultat ne doit point en être confondu avec celui que donnerait une compression et un relâchement alternatif du thorax, comme dans la respiration artificielle. Le point de départ du réflexe est en effet dans une déformation du thorax que l'on peut maintenir constante par une pression égale et continue; au lieu de comprimer le thorax avec la main, qu'on serait à la rigueur en droit d'accuser de venir involontairement en aide aux mouvements de la paroi thoracique, on peut par exemple exercer cette compression en prenant les parois thoraciques entre les branches d'une grande pince dont l'écartement est maintenu constant par un lien : le résultat est le même. Les mouvements d'expansion et de resserrement de la paroi thoracique transforment, il est vrai, cette pression continue en une pression changeant rythmiquement de valeur; mais là n'est point la condition essentielle du phénomène, car une compression assez forte pour immobiliser complètement le thorax dans sa partie antérieure (cervicale) provoque encore l'accélération des mouvements respiratoires du diaphragme et de la partie moyenne et postérieure du thorax.

L'accélération de la respiration se produit par compression du thorax quelque soit l'endroit comprimé (partie antérieure, moyenne ou postérieure du thorax). Elle est plus ou moins marquée suivant les animaux; mais il y a des cas où elle parait beaucoup plus frappante : c'est lorsque la respiration est primitivement très ralentie sous l'influence du chloralose. Il peut alors arriver qu'un animal, dont les mouvements respiratoires sont presque arrêtés, se mette à respirer avec un rythme normal, quand on comprime le thorax. Ainsi, chez un chien dont les respirations étaient tombées à 1 toutes les deux minutes, la compression thoracique réveillait les mouvements respiratoires avec leur fréquence normale. Un autre chien était encore plus typique à ce point de vue : après chloralosation, il avait servi à des expériences sur le cerveau; une hémorragie avait nécessité le tamponnement de la plaie crânienne et le cerveau avait été comprimé. Que ce fût pour ce dernier motif ou pour celui d'un excès de chloralose, toujours est-il que l'animal ne faisait plus qu'une respiration en 5 minutes environ. Or, il suffisait de comprimer, même très modérément, le thorax

pour provoquer immédiatement les mouvements respiratoires avec leur fréquence et leur régularité normales. On pouvait ainsi amener une, deux, ou toute une série de respirations parfaitement rythmées, suivant la durée de la compression; si tôt que celle-ci cessait, l'animal retombait dans son inertie. Ce phénomène que l'on réalisait à volonté, avec une précision mécanique, fut reproduit plusieurs fois, jusqu'à la mort de l'animal, devant un nombreux auditoire d'élèves.

Chez les chiens à respiration très ralentie, chaque mouvement respiratoire présente une très grande amplitude; sous l'influence de la compression du thorax et de l'augmentation de fréquence, l'amplitude se réduit considérablement; mais il faut aussi tenir compte que l'obstacle à la libre expansion thoracique par la compression entre pour une bonne part dans la production de ce dernier phénomène.

On peut noter encore que lorsque la respiration est irrégulière et saccadée, la compression du thorax est, chez certains sujets, capable de régulariser le rythme respiratoire et de faire disparaître le hoquet (fig. 3).

Le réflexe dû à la compression thoracique se produit de suite après l'excitation, sans période latente marquée; même si l'animal vient de finir une inspiration, la compression du thorax provoque immédiatement la série des respirations accélérées. Le résultat est le même que le début de la compression thoracique tombe en inspiration, en expiration ou pendant la pause expiratoire. L'accélération respiratoire prend fin aussitôt que cesse la compression, et on observe alors que la pause expiratoire consécutive est notablement prolongée (repos compensateur).

La durée du phénomène dépend de la durée de l'excitation, et l'accélération respiratoire ne cesse qu'avec la fin de la compression. Si celle-ci est très prolongée, le réflexe peut s'épuiser, avant qu'elle ait cessé; mais chez certains chiens nous avons pu voir que l'accélération se maintenait avec une régularité parfaite pendant tout le temps que durait la compression. Dans un cas où celle-ci fut maintenue pendant trois minutes, l'accélération persista pendant tout ce temps avec le même rythme, sans la moindre tendance à s'atténuer vers la fin (voir tracé 1).

La sensibilité du réflexe est plus ou moins grande suivant les animaux. Chez certains chiens, il faut comprimer fortement le thorax pour obtenir une accélération respiratoire bien nette; chez d'autres, il suffit de serrer très modérément, et chez quelques uns le seul poids de la main produit déjà un effet marqué. Sur le chien mentionné plus haut, dont les mouvements respiratoires étaient tombés à 1 toutes les cinq minutes, le seul fait de fixer un pneumographe sur le thorax suffisait à provoquer les respirations.

Le degré de l'accélération respiratoire suivant les cas dépendait surtout du degré de sensibibilité de l'animal au réflexe en question et accessoirement du degré de compression thoracique. Chez un même animal, à partir d'une certaine valeur de la compression, ordinairement modérée, on n'obtenait guère une accélération plus grande en augmentant encore la compression.

En même temps que se produit l'accélération respiratoire, on peut aussi observer pendant la compression thoracique, que le pouls augmente de fréquence et diminue d'amplitude (voir tracé 2). Ces caratères du pouls paraissent liés à l'augmentation du nombre des inspirations. Chez l'animal chloralosé à respirations lentes, le pouls se ralentit fortement pendant toute la durée de la pause expiratoire, et offre une courte période d'accélération synchrone avec chaque mouvement inspiratoire; le pouls lent de l'expiration a une grande amplitude, le pouls rapide de l'inspiration une petite amplitude. Or, pendant toute la durée de la compression du thorax, le pouls prend les caractères du pouls de l'inspiration. Sur le tracé 2 le maximum de l'accélération cardiaque ne fut atteint qu'après un temps perdu de deux secondes environ après le début de la compression; l'accélération persista environ une seconde après la cessation de l'excitation.

L'accélération respiratoire se traduit naturellement par des courbes synchrones sur le tracé de la pression artérielle et sur le tracé des volumes d'organes. Chez un chien chloralosé dont on enregistrait les courbes de la pression sanguine (manomètre métallique de Marey) et du volume du rein (oncographe), en même temps que le tracé de la respiration (pneumographe), on constata que les mouvements respiratoires d'abord lents et peu réguliers, augmentaient de fréquence et se régularisaient pendant la compression; dans le même temps la pression sanguine conservait sa valeur moyenne et son tracé prenait un aspect de grande régularité qui contrastait avec son aspect d'avant et d'après la compression; il en était de même de la courbe du volume du rein qui n'accusait d'autres modifications qu'une régularité plus grande dans les oscillations volumétriques synchrones aux mouvements respiratoires (tracé 4). Dans une expérience où nous avons pu enregistrer la courbe du volume du cerveau (1), nous avons constaté qu'elle s'élevait légèrement pendant la compression thoracique, accusant une faible augmentation en volume de l'encéphale, qui cessait immédiatement

(1) On ne réussit pas dans tous les cas à enregistrer le volume du cerveau par le procédé classique du tube vissé dans le crâne. Cela tient à ce que le chloralose amène une telle augmentation de volume du cerveau que celui-ci après l'ouverture du crâne vient s'appliquer sur les bords de l'orifice de trépanation et l'obture.

avec la compression, et dont la cause toute mécanique devait être surtout dans une gêne relative à l'écoulement du sang veineux venant de la tête.

Le réflexe respiratoire de la compression thoracique se montre avec la même netteté chez le lapin chloralosé (fig. 6, A). La sensibilité de cet animal au réflexe en question est même beaucoup plus grande que chez le chien. La plus faible déformation de la cage thoracique produit déjà l'accélération. En même temps il y a diminution d'amplitude des mouvements respiratoires, si ceux-ci étaient primitivement d'une amplitude exagérée; mais il peut se faire aussi que l'amplitude ne soit aucunement modifiée, lorsque la respiration n'est pas au préalable fortement ralentie par le chloralose. Après la cessation de la compression, la pause expiratoire est en général nulle ou peu marquée; il peut même arriver qu'au lieu d'une pause expiratoire, on observe une continuation de l'accélération pendant un certain temps après la cessation de la compression (moins marquée toutefois que pendant la compression). Le cobaye se comporte comme le lapin.

Par contre chez une grenouille chloralosée, la compression du thorax provoque un réflexe d'arrêt des battements de la région sushyoïdienne, puis un ralentissement de ces mouvements et une diminution de leur amplitude. Comme effet consécutif, après la compression les battements deviennent plus amples.

Chez les oiseaux chloralosés, si nous en jugeons par deux expériences faites chez le canard, les résultats de la compression du thorax sont variables et inconstants. On peut observer une accélération des mouvements respiratoires, comme aussi aucun effet, et même un ralentissement marqué.

B. MÉCANISME DU RÉFLEXE DE LA COMPRESSION DU THORAX.

La production du réflexe accélérateur de la respiration par compression du thorax peut être expliquée assez simplement, en invoquant le fait connu depuis les expériences de HERING et BREUER que l'expiration appelle l'inspiration et *vice-versa*. En comprimant le thorax, on fait faire à l'animal une expiration, ou l'on renforce l'état d'expiration déjà existant; l'animal doit donc réagir par une inspiration; mais la compression étant continue, le thorax est toujours maintenu dans un état d'expiration artificiel, d'où tendance continuelle à l'inspiration.

Cette explication suppose que la sensibilité pulmonaire joue un rôle capital dans la production du phénomène. Or, on constate qu'après la section des vagues, le réflexe disparait ou s'atténue considérablement. Il y a sur ce point quelque différence entre les animaux; chez certains

chiens la compression du thorax ne donnait plus aucun effet après la section des vagues; chez d'autres, le réflexe n'était pas complètement aboli, et enfin chez quelques uns, il se produisait encore une accélération manifeste des mouvements respiratoires (fig. 5). La suppression du réflexe par la vagotomie montre que le point de départ du phénomène est dans la mise en jeu de la sensibilité pulmonaire. Mais puisque la section des deux vagues ne suffit pas dans certains cas à supprimer totalement le réflexe, il faut bien admettre que le point de départ de ce dernier n'est pas toujours seulement viscéral, mais aussi pariétal, c'est-à-dire se trouve dans la sensibilité générale de la paroi thoracique. On comprend en effet que la déformation de la cage thoracique soit apte à exciter toute une série de filets sensitifs situés dans les différents plans de la paroi (peau, côtes, cartilages costaux, plèvre pariétale).

En fait, il est aisé de démontrer que l'excitation des nerfs de la sensibilité générale dans toute autre partie du corps est capable de produire l'accélération, et que, sous ce rapport, la compression du thorax n'a rien de spécifique. Ainsi, chez les chiens chloralosés à respirations très ralenties, les excitations cutanées plus ou moins fortes, comme le pincement d'un pli de peau dans les mors d'une pince à forcipressure, peuvent donner des effets semblables à ceux de la compression du thorax (accélération de la respiration, diminution d'amplitude, régularisation de respirations convulsives). De même agit une traction un peu forte exercée sur la langue d'une manière *continue* (mode d'excitation distinct par conséquent de celui des tractions rythmées, comme la compression continue du thorax est distincte de la compression rythmée de la respiration artificielle). Enfin, si l'on excite directement par des chocs d'induction un nerf sensitif mis à nu, comme un nerf intercostal, un nerf crural, on voit les mouvements respiratoires s'accélérer fortement en même temps qu'ils prennent un caractère spasmodique (tracé 7).

Il n'est donc pas surprenant que la compression du thorax puisse agir en mettant en jeu la sensibilité générale de la cage thoracique; toutefois le point de départ principal du réflexe paraît bien être dans le poumon, car la section des vagues affaiblit toujours le réflexe, quand elle ne le supprime pas totalement. Chez le lapin, le réflexe semble même avoir une origine exclusivement viscérale, car on n'obtient plus de modification du rythme respiratoire après la vagotomie (fig. 6 B). Il faut ajouter que chez ce dernier animal les excitations de la sensibilité générale (pincement de la peau) ont moins d'action que chez le chien sur la respiration, du moins à un degré convenable de chloralosation.

Quant au réflexe d'arrêt de la respiration chez la grenouille, il ne paraît être que l'exagération d'un phénomène normal : chez l'animal non chloralosé en effet, la compression de l'abdomen (et par là de la région thoracique) provoque, en même temps qu'un arrêt du cœur, une cessation des mouvements respiratoires (1).

III. Compression abdominale.

L'accélération de la respiration chez les animaux chloralosés peut être provoquée par la compression de l'abdomen, presque avec la même facilité que par la compression du thorax, et offre des caractères tout à fait semblables à ceux de l'accélération provoquée par cette dernière. Le réflexe se produit avec la plus grande netteté quand on exerce une compression continue sur l'abdomen, soit en rapprochant les parois latérales l'une de l'autre, soit en déprimant la paroi ventrale dans le sens vertical, soit en refoulant cette paroi sous le rebord costal.

Il semble que pour ce qui a trait à son mécanisme, cette compression abdominale revienne à une compression indirecte du thorax, par refoulement de la masse intestinale sous le diaphragme. C'est ce que tend à prouver le fait que le réflexe est également considérablement atténué ou totalement aboli par la section des vagues.

IV. Réflexes consécutifs à l'excitation directe des poumons et des vagues.

On sait depuis les expériences classiques de HERING et BREUER (2) que les fibres inspiratrices et expiratrices des pneumogastriques peuvent être mises en jeu par des excitations mécaniques d'origine pulmonaire. Partant de l'hypothèse que l'excitation normale du vague doit se trouver dans la distension et la contraction alternatives des poumons, ces auteurs cherchèrent à exagérer ces influences en fermant la trachée à la fin tantôt de l'expiration, tantôt de l'inspiration. Lorsque la trachée était fermée à la fin d'une inspiration, le résultat était un relâchement immédiat du diaphragme et une expiration extrêmement prolongée. Par contre la fermeture de la trachée pendant la pause expiratoire, était suivie d'une inspiration survenant à son moment normal, mais d'une amplitude et d'une durée très accrue, ainsi que les suivantes. L'insufflation des poumons ou

---

(1) LUIGI SABBATANI : *Rapporto fra le azioni di inibizione e di accelerazione del cuore per compressione dell'addome*. Bulletino delle scienze mediche di Bologna, série VII, vol. I, p. 17, 1890, et Arch. ital. de Biologie. Tome XV, fasc. II, p. 220, 1891.

(2) Sitzungsb. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien. 1868, Bd. LVIII, p. 909.

leur collapsus produit par l'incision d'un espace intercostal, donna à HERING et BREUER des résultats encore plus frappants. L'effet de l'insufflation pulmonaire était invariablement de couper net l'inspiration et d'amener une pause expiratoire de longue durée. Au contraire, le collapsus du poumon provoquait un fort spasme inspiratoire du diaphragme (durant chez le lapin 9 à 10 secondes) auquel faisaient suite des oscillations graduellement croissantes de ce muscle jusqu'à l'apparition des phénomènes asphyxiques. Des résultats analogues ont été obtenus par HEAD(1) à l'aide d'une méthode consistant à enregistrer la contraction d'une bandelette isolée de diaphragme chez le lapin.

En ce qui concerne l'excitation directe du bout central du vague, mis à nu dans la région du cou, on sait aussi qu'elle varie suivant les conditions expérimentales. Chez un animal non anesthésié, elle détermine soit l'accélération, soit l'arrêt des mouvements respiratoires suivant son intensité, et l'arrêt se produit soit en inspiration, soit en expiration. Par contre chez un animal anesthésié, et notamment par l'hydrate de chloral, le résultat est toujours le même : c'est un arrêt en expiration passive qui coupe une inspiration commencée, si l'excitation tombe à ce moment.

Que deviennent ces réflexes sous l'influence du chloralose?

Pour étudier l'influence de la distension et de la rétraction pulmonaires, la trachée de l'animal fut mise en communication avec l'intérieur d'une bonbonne de très grande capacité. Le bouchon du goulot de cette bonbonne était en outre traversé par un tube au moyen duquel on pouvait comprimer ou déprimer à volonté l'air de l'espace clos, et par un autre tube en U faisant fonction de manomètre. La respiration de l'animal était enregistrée à l'aide d'un pneumographe fixé autour du thorax. On laissait l'animal respirer à l'air libre et on ne mettait sa trachée en communication avec la bonbonne que pendant le temps où l'on voulait chercher l'influence de l'insufflation ou de l'aspiration. On évitait ainsi l'accumulation de l'acide carbonique dans l'espace clos qui n'aurait point manqué de se produire et de troubler la respiration, si l'on avait maintenu constamment, pendant toute la durée d'une expérience, la connexion de la trachée avec la bonbonne. Le passage de la respiration à l'air libre à la respiration dans la bonbonne n'amenait d'ailleurs aucune modification importante dans le tracé respiratoire.

1° *Insufflation pulmonaire.* Si l'on insuffle les poumons, en comprimant

(1) HEAD : Journ. of Physiol. Cambridge et London, 1889, vol. X, pp. 1—70 et pp. 279—290.

l'air de la bonbonne, on constate chez l'animal chloralosé un arrêt immédiat en expiration, tout comme à l'état normal. Mais cet arrêt est notablement plus prolongé que chez un animal normal. Par exemple chez un chien chloralosé à 12 respirations par minute, on nota un arrêt de 30″; chez un autre à 12 respirations par minute, l'arrêt dura 1′ 15″; et chez un troisième qui avait la même fréquence respiratoire, il se prolongea pendant deux minutes. La durée de l'arrêt est d'ailleurs dans certaines limites en rapport avec l'intensité de l'insufflation, et il peut être complet ou coupé par moments de quelques ébauches de mouvements respiratoires, suivant que la distension pulmonaire est plus ou moins forte. Une insufflation faible ne provoque pas l'arrêt, mais seulement un ralentissement remarquable de la respiration. Après la cessation de l'insufflation, si l'arrêt a été un peu prolongé, l'animal fait aussitôt une profonde inspiration, et les respirations suivantes sont plus rapides et plus amples que normalement pendant quelques instants, puis elles reviennent à leur rythme d'avant l'insufflation.

Pendant l'insufflation le pouls devient de plus en plus petit et se ralentit un peu.

Chez le lapin, le réflexe de l'insufflation pulmonaire est beaucoup plus sensible que chez le chien et l'on obtient des arrêts respiratoires beaucoup plus prolongés. Ainsi, chez un lapin chloralosé respirant 32 fois par minute, une pression de l'air dans la bonbonne de 1 centim. Hg. amena un arrêt de 100″. Des pressions extrêmement faibles de l'air de la bonbonne amenaient encore un réflexe très net. Une pression de 7 centim. d'eau causa chez un lapin un arrêt expiratoire de 37″, et une pression de 2 centim. d'eau provoquait déjà un ralentissement marqué des mouvements respiratoires (1).

Ces réflexes de l'insufflation pulmonaire étaient totalement supprimés par la section des vagues.

2° *Aspiration pulmonaire.* Lorsqu'on produit une dépression de l'air pulmonaire, en aspirant l'air de la bonbonne, l'animal chloralosé réagit aussitôt et invariablement par une accélération des mouvements respira-

(1) Cette insufflation pulmonaire paraît pouvoir amener la mort des lapins chloralosés. Du moins dans deux cas nous avons observé que l'arrêt respiratoire se prolongea jusqu'à la mort, sans que l'animal fit une seule tentative d'inspiration, bien que l'insufflation pulmonaire eut été très modérée et n'eut duré qu'un temps assez court. D'ailleurs, le cœur de l'animal continuait à battre pendant longtemps après l'arrêt et la mort arrivait sans convulsions. Il semblait que dans ces cas la distension des poumons eut amené non seulement un réflexe d'arrêt respiratoire, mais encore une inhibition de tout le système nerveux central.

toires, et cette accélération se maintient tant que dure l'aspiration (fig. 8). Le rythme respiratoire devient d'autant plus précipité que l'aspiration est plus forte et le thorax plus déprimé par la pression atmosphérique. Ce réflexe d'accélération respiratoire est constant et aussi facile à produire que l'arrêt par insufflation pulmonaire; il est très sensible et, chez le lapin (fig. 9 A), il suffit d'une dépression de — 1 centimètre d'eau pour avoir une accélération très évidente. Les mouvements respiratoires sont réguliers et bien rythmés pendant la phase d'accélération, et leur amplitude est d'une manière générale diminuée. L'effet consécutif est, chez le chien, une pause expiratoire plus ou moins longue; cette pause manque lorsque l'accélération a été peu considérable. Elle fait défaut chez le lapin malgré une forte accélération. Chez le chien, on observe parfois que les respirations primitivement régulières, deviennent irrégulières, convulsives pendant l'aspiration et ne se régularisent qu'un instant après la fin de l'aspiration. Mais il peut se produire aussi le phénomène inverse, que des respirations primitivement irrégulières et convulsives, se régularisent pendant l'aspiration; le plus souvent alors elles restent régulières d'une façon persistante après la cessation de l'aspiration.

Pendant l'aspiration pulmonaire on constate une légère accélération du pouls, sans changement d'amplitude.

Le réflexe de l'accélération respiratoire par aspiration pulmonaire est absolument comparable à celui que produit la compression du thorax, ce qui n'a rien d'étonnant puisque dans les deux cas, le point de départ se trouve dans une excitation mécanique du poumon. Toutefois, ainsi que nous l'avons fait remarquer plus haut, le réflexe de la compression du thorax paraît aussi, dans certains cas, avoir une origine dans la paroi thoracique; il n'en est pas de même du réflexe de l'aspiration pulmonaire, bien que le thorax soit déformé par la pression atmosphérique, car, chez le chien comme chez le lapin, la section des vagues le supprime totalement (fig. 9 B). Si la déformation du thorax par la pression atmosphérique n'agit pas comme une compression directe avec la main, c'est probablement qu'étant répartie sur une trop grande surface, elle constitue une excitation trop faible des terminaisons nerveuses.

3° *Ouverture de la plèvre.* Le collapsus complet des poumons par ouverture de la plèvre, chez le chien ou le lapin chloralosés, provoque également une accélération respiratoire extrêmement marquée. Si on ouvre la plèvre, après section préalable des vagues, l'effet est beaucoup moins net.

4° *Fermeture de la trachée.* La fermeture de la trachée produit des effets absolument comparables à ceux de l'insufflation et de l'aspiration pulmo-

naires suivant le moment de la respiration où on l'effectue. Chez un chien chloralosé, la fermeture de la trachée, à la fin d'une inspiration, agit comme l'insufflation; elle produit un arrêt expiratoire pouvant durer jusqu'à une minute et plus. La fermeture de la trachée à la fin de l'expiration ou pendant la pause expiratoire agit au contraire comme l'aspiration; l'effet en est une accélération des mouvements respiratoires qui commence soit immédiatement après la fermeture, soit quelque temps après, suivant que celle-ci est opérée à un moment plus ou moins éloigné de l'inspiration suivante. La fermeture de la trachée revient en effet à préparer une aspiration pulmonaire pour le moment de la prochaine inspiration, et si cette fermeture est opérée pendant la pause expiratoire, il est évident qu'il faut que celle-ci s'achève avant que le réflexe d'accélération apparaisse. En même temps que la respiration s'accélère, elle change de type, et de thoracique devient abdominale.

Chez certains chiens chloralosés, les réflexes respiratoires d'origine pulmonaire sont tellement sensibles qu'on peut les faire naître en créant simplement une résistance au passage de l'air. Ainsi, dans une expérience, quand on adaptait à la canule trachéale un long tube de caoutchouc, on voyait les mouvements respiratoires s'accélérer; et cette accélération était certainement d'origine mécanique et non asphyxique, car elle se produisait immédiatement. Le long tube apportait un certain obstacle au passage de l'air, et c'est la gêne inspiratoire qui l'emportait et provoquait le réflexe dû à la dépression de l'air intrapulmonaire.

5° *Excitation des vagues et du laryngé supérieur.* Chez le chien chloralosé, lorsqu'on excite le bout central d'un vague par un courant faradique d'intensité de plus en plus grande, on constate d'abord un ralentissement de la respiration suivi, quand l'excitation a cessé, d'une courte accélération compensatrice; puis, en renforçant l'excitation, un arrêt en expiration passive (plus ou moins complet suivant l'intensité de l'excitation); l'arrêt se produit au moment précis où tombe l'excitation sur le nerf, et si une inspiration est commencée, elle est coupée net. C'est un résultat semblable à celui que l'on obtient chez un animal narcotisé par le chloral. L'excitation du laryngé supérieur produit également un arrêt expiratoire, mais moins soutenu. L'effet produit par l'excitation du bout central du vague présente d'ailleurs certaines variétés suivant l'intensité de l'excitant et le degré de narcose chloralosique. On voit parfois, après la cessation de l'excitation et de l'arrêt, la respiration changer de caractère; elle peut devenir rapide d'une manière persistante alors qu'auparavant elle était lente, et passer du type thoracique au type abdominal. Parfois si l'excitation est forte, on peut voir

l'arrêt expiratoire cesser brusquement malgré la persistance de l'excitation et faire place à une série de respirations très accélérées et de grande amplitude, et cet effet persiste encore pendant longtemps après qu'on a éloigné les électrodes du nerf. Chez aucun chien chloralosé il n'a été possible d'obtenir un arrêt en inspiration.

Chez le lapin chloralosé une excitation faible du bout central du vague amène un arrêt en inspiration, bientôt suivi d'une expiration incomplète qui se maintient tant que dure l'excitation; et à la fin de l'excitation, l'animal reprend par une inspiration. Si l'excitation tombe à la fin d'une expiration, on provoque une grande inspiration suivie d'une série de petites respirations. Enfin une excitation plus forte provoque une grande accélération des mouvements respiratoires avec augmentation d'amplitude ou bien un arrêt complet en expiration.

L'excitation des vagues donne donc des résultats assez variables; mais il en est un qui est constant si l'animal a reçu une dose suffisante de chloralose et si l'excitation est assez forte, c'est l'inhibition respiratoire, l'arrêt en expiration passive (fig. 10). Le chloralose agit à ce point de vue comme les autres anesthésiques, le chloroforme et le chloral en particulier (1).

6° *Superposition de réflexes.* Lorsque sur un animal chloralosé, on produit simultanément deux excitations qui isolément provoqueraient des réflexes de sens contraire, quelle est celle qui l'emporte?

Chez le chien et le lapin chloralosés le réflexe respiratoire de la compression thoracique l'emporte sur celui de l'insufflation pulmonaire, pourvu que l'insufflation ne soit pas trop violente. Si en effet, pendant l'apnée expiratoire provoquée par insufflation pulmonaire, on vient à comprimer le thorax avec la main, on rétablit les mouvements respiratoires pendant tout le temps que dure la compression. Lorsque celle-ci cesse, l'animal retombe en apnée. Si l'apnée est produite par l'excitation du bout central du vague, la compression du thorax peut également réveiller les mouvements respiratoires, mais cet effet n'est pas constant, et généralement l'excitation du vague est plus puissante que toute autre excitation. Aussi pendant l'arrêt respiratoire produit par la tétanisation du bout central d'un des vagues, l'aspiration pulmonaire est impuissante à rétablir la respiration,

---

(1) Un grand nombre de substances narcotiques ne laissent persister comme résultat de l'excitation du vague que l'arrêt expiratoire. Ce sont le chloral et l'acide carbonique (Léon Frédericq : Travaux du labor. T. I et Bull. acad. royale de Belgique. 2e série, t. XLVII, n° 4, 1879), et toute une série de substances à effet hypnotique, comme pyridine, paraldéhyde, croton-chloral, chloralamide, alcool éthylique, aldéhyde, uréthane. (Corin : Bull. acad. r. de Belgique, 3e série, t. XXII, n° 12, p. 516—520, 1891)

et d'autre part, l'accélération respiratoire provoquée par aspiration pulmonaire ou compression du thorax, cesse et fait place à l'arrêt dès qu'on vient à superposer à ces excitations la tétanisation du vague. L'accélération respiratoire produite par collapsus des poumons est également inhibée par l'excitation d'un vague.

On observe encore que pendant que l'animal est en apnée par insufflation pulmonaire, l'excitation du vague ne change rien à cet état.

V. Excitation du cerveau.

Les divergences sont assez grandes entre les auteurs sur ce qui concerne les effets respiratoires de l'excitation de l'écorce cérébrale. Les uns ont constaté une accélération, les autres un arrêt respiratoire.

Le chloralose diminue considérablement, comme on sait, l'excitabilité de l'écorce, et n'est point par conséquent favorable pour une démonstration des effets respiratoires de l'excitation cérébrale. Chez deux chiens chloralosés, en effet, l'excitation du gyrus sigmoïde ne produisit en aucun point de modifications respiratoires, même en augmentant l'intensité du courant faradique jusqu'à produire des convulsions. Mais sur un troisième animal l'excitation d'un point limité du gyrus sigmoïde, sur la marginale antérieure, et d'un point situé en avant du gyrus sur le lobe frontal, provoquait de la façon la plus nette une accélération des mouvements respiratoires, pour une intensité de courant qui ne déterminait aucune convulsion dans les muscles des membres. Après l'ablation de l'écorce, l'excitation du centre ovale déterminait cette accélération d'une façon encore plus remarquable, et, en renforçant l'excitation, les respirations devenaient extrêmement fréquentes en diminuant fortement d'amplitude, avec une tendance manifeste à la tétanisation des muscles inspirateurs, sans contracture des autres muscles du squelette. Dans cette expérience, les effets respiratoires de l'excitation cérébrale étaient de la plus grande évidence, mais c'est le seul cas favorable que nous ayons observé.

VI. Abolition réflexe de quelques mouvements respiratoires modifiés.

Le chloralose a non seulement la propriété d'exagérer l'activité réflexe des centres nerveux, mais encore celle de faciliter la production de certains phénomènes inhibitoires(1). C'est ainsi que les mouvements convulsifs, frisson, tremblement que présentent parfois les animaux chloralosés sont

(1) Hédon et Fleig : C.-R. Soc. de Biol. Séance du 24 janvier 1903.

inhibés de la façon la plus remarquable par diverses excitations sensitives, comme la compression du thorax ou le pincement de la peau de certaines régions (pli abdomino-crural).

Pour ce qui concerne l'inhibition des mouvements respiratoires modifiés, tels que hoquet, éternuement, toux, on peut observer les phénomènes suivants chez les animaux chloralosés. Chez le lapin chloralosé, le réflexe de l'éternuement peut être provoqué avec la plus grande facilité par irritation mécanique ou chimique des fosses nasales. Ainsi, lorsqu'on approche des narines un flacon rempli de vapeurs de chloroforme, l'animal fait un violent mouvement de retrait de la tête suivi d'une série de mouvements respiratoires expulsifs (éternuement, toux). Or, ces mouvements complexes de défense sont très atténués ou même totalement inhibés si l'on comprime un peu fortement la racine du membre supérieur en l'entourant avec la main. Lorsque les vapeurs de chloroforme arrivent dans les voies respiratoires, la respiration s'arrête comme chez l'animal normal, mais il n'y a plus ni retrait de la tête, ni toux, à condition toutefois qu'on ne cesse la compression du membre que quelques instants après la reprise des respirations, de manière que les vapeurs de chloroforme qui se trouvent dans les voies respiratoires aient eu le temps d'être chassées. La compression de la racine de la cuisse agit de la même manière, mais moins efficacement.

Nous avons observé chez un chien chloralosé un phénomène inhibitoire du même genre. L'animal présentait une respiration irrégulière et saccadée, sorte de hoquet complexe que la compression du thorax, qui d'habitude régularise les respirations, était impuissante à faire disparaître. Or, ce hoquet était totalement inhibé par le pincement d'une narine ou de la pointe de la langue; pendant l'excitation la respiration devenait normale, et le hoquet reprenait dès qu'on cessait le pincement. L'inhibition était d'autant plus complète que l'on pinçait plus fortement, et l'excitation des narines et de la langue paraissait bien être spécifique, car le pincement d'un grand nombre d'autres points de la surface cutanée restait inefficace. Une forte irritation de la peau du ventre, du thorax, du cou, des lèvres n'arrêtait pas le hoquet; celui-ci était seulement atténué par un fort pincement de l'oreille.

Chez un autre chien, nous avons constaté que le réflexe de la toux que l'on produisait très facilement par l'irritation mécanique de la muqueuse de la trachée et des bronches, était inhibé par le pincement de la lèvre supérieure, alors que l'irritation d'autres régions de la peau restait inefficace. Toutefois l'excitation inhibitoire en question s'épuisait assez vite. La toux

produite par l'irritation du larynx était seulement atténuée par la même excitation.

Si le chloralose favorise la production de certains phénomènes inhibitoires réflexes, par contre il en fait disparaître d'autres qui chez l'animal normal sont des plus nets. L'apnée qui se produit chez le canard d'une façon si remarquable quand on plonge la tête de l'animal dans l'eau, manque totalement après chloralosation. Cette apnée est d'ordre réflexe et pour la produire, il suffit d'immerger le bec de l'animal dans l'eau jusque et y compris les narines; la respiration s'arrête net quoique la trachée de l'animal soit pourvue d'une canule s'ouvrant à l'air libre, et le cœur présente un ralentissement énorme de ses battements. Le chloralose fait disparaître ce réflexe; un canard chloralosé continue à respirer par sa canule trachéale, malgré l'immersion de la tête dans l'eau, et le cœur conserve son rythme ordinaire.

VII. Comparaison des réflexes respiratoires chez les animaux chloralosés et chez les animaux soumis à d'autres anesthésiques ou non anesthésiés.

Le réflexe de l'accélération respiratoire par compression du thorax n'est pas spécial aux animaux chloralosés. Déjà chez certains animaux normaux, qui restent tranquilles sur la table, le réflexe apparaît ébauché, quoique, à la vérité, il passe le plus souvent inaperçu et soit troublé par l'intervention de la conscience. Mais chez les animaux anesthésiés par le chloral, la compression du thorax accélère manifestement le rythme respiratoire. Le chloralose ne crée donc point le réflexe en question, mais il le met sans contredit en évidence beaucoup mieux que tout autre anesthésique.

Dans l'anesthésie par l'alcool chez le lapin, le réflexe manque totalement, et, avec le chloroforme, c'est plutôt un ralentissement de la respiration que donne la compression du thorax.

Pour le réflexe d'accélération respiratoire produit par l'aspiration pulmonaire, réflexe qui est si constant et si net chez les animaux chloralosés, on ne le retrouve pas chez le lapin normal ou soumis à d'autres anesthésiques. Chez l'animal normal, le réflexe est troublé par des réactions volontaires. Chez l'animal anesthésié par le chloral, l'aspiration pulmonaire produit d'abord un arrêt de la respiration en inspiration, suivi d'une série de petites respirations d'amplitude d'abord faible, puis graduellement croissante, et d'un rythme plus lent que les respirations normales (fig. 11, tracé 1). C'est en somme le réflexe classique de la rétraction pulmonaire, signalé plus haut, c'est-à-dire l'arrêt respiratoire par tétanisation du

diaphragme suivi d'une série de petites oscillations de ce muscle. Chez l'animal anesthésié par lechloral, l'aspiration pulmonaire amène donc l'arrêt inspiratoire ou une tendance à l'inspiration soutenue par tétanisation du diaphragme; chez l'animal chloralosé, par contre, cette tendance à l'inspiration se manifeste simplement par une accélération des mouvements respiratoires.

Quant au réflexe d'arrêt de la respiration par insufflation pulmonaire, il existe déjà chez l'animal normal, comme chez ceux qui sont sous l'influence des divers agents anesthésiques, mais ainsi que nous l'avons déjà dit, avec le chloralose le réflexe est bien plus sensible et l'arrêt respiratoire beaucoup plus prolongé. Chez le lapin chloralisé, comme chez le chloralosé, on peut pendant l'apnée ou dans la phase de ralentissement respiratoire dues à l'insufflation pulmonaire, obtenir l'apparition ou l'accélération des mouvements respiratoires par la compression du thorax. La fig. 11, tracé 2, en donne un exemple typique.

Conclusions.

Le chloralose, par son action spéciale sur l'excitabilité réflexe des centres nerveux, facilite l'étude de certains phénomènes réflexes, notamment de quelques réflexes respiratoires.

1° Chez les animaux chloralosés à respiration ralentie, la compression du thorax produit un réflexe d'accélération des mouvements respiratoires, dont le point de départ réside principalement dans une excitation du poumon, et en partie aussi dans une excitation transmise par les voies de la sensibilité générale.

2° La compression de l'abdomen produit le même effet surtout par une action indirecte de compression pulmonaire.

3° Le chloralose augmente la sensibilité aux réflexes respiratoires classiques de l'insufflation et de l'aspiration pulmonaires, comme aussi à ceux de la fermeture de la trachée et de l'ouverture de la plèvre. L'insufflation provoque un arrêt très prolongé en expiration qui semble indiquer une augmentation d'excitabilité de l'appareil expirateur. Inversement une très faible dépression de l'air intrapulmonaire provoque un réflexe d'accélération respiratoire qui paraît dénoter une augmentation d'excitabilité de l'appareil inspirateur. Le ralentissement si marqué des mouvements respiratoires qu'on observe chez les animaux chloralosés, du fait même du chloralose, ne peut donc guère logiquement être attribué à une diminution d'excitabilité du centre respiratoire. L'explication de ce ralentissement est difficile à donner, en raison de l'insuffisance de nos connaissances sur le

mécanisme exact des centres respiratoires et des divergences considérables que l'on rencontre entre les auteurs sur ce sujet. Si nous supposons l'existence de deux centres respiratoires, l'un inspirateur, l'autre expirateur, et celle de deux catégories de fibres dans le vague, les unes inspiratrices, les autres expiratrices (inhibitoires du centre inspirateur ou excitatrices du centre expirateur), nous pouvons admettre que chez les animaux chloralosés, il y aurait une prédominance d'excitabilité de l'appareil expirateur.

Cette interprétation est en accord avec le fait que l'excitation des vagues et du laryngé supérieur produit le plus souvent un arrêt en expiration, et avec cet autre que l'aspiration pulmonaire chez le chloralosé ne produit qu'une accélération respiratoire, au lieu du réflexe classique qui est un arrêt en inspiration. D'autre part, le fait que la superposition de plusieurs réflexes peut laisser prédominer le réflexe inspirateur n'est pas en contradiction avec cette manière de voir; car le résultat n'est pas exclusivement commandé par l'état d'excitabilité des centres, mais aussi par celui des appareils nerveux périphériques.

4° Si le chloralose favorise la production de certains réflexes respiratoires d'origine pulmonaire ou autre (parfois d'origine cérébrale) par contre il en abolit d'autres (tels que l'apnée réflexe de l'immersion de la tête dans l'eau chez le canard).

5° D'autre part, le chloralose par son action favorisante sur la production de certains phénomènes inhibitoires, permet d'empêcher, par diverses excitations sensitives, la production de plusieurs sortes de réflexes respiratoires (éternuement, hoquet, toux).

Montpellier, 8 février 1903.

Explication des figures.

Tracé n° I (réduction du tracé original de 4 1/2 par la photographie). — Chien chloralosé. Accélération respiratoire par une compression du thorax maintenue de C à C', pendant 3'. Temps divisé de 5 en 5 secondes. — Dans ce tracé, comme dans tous les suivants, l'inspiration est une ligne descendante.

Tracé n° II (réduction de moitié environ). — Chien chloralosé. R = respiration (pneumographe, inspiration ligne descendante). P. F. = pouls fémoral (sphygmographe de LAULANIÉ). Accélération de la respiration et du pouls pendant la compression du thorax de C en C'. Temps en secondes.

Tracé n° III (réduction de moitié environ). — Chien chloralosé, en proie à un fort tremblement généralisé, indiqué sur le tracé respiratoire par les petites irrégularités de la ligne. Respirations très irrégulières. Pendant la compression du thorax de C en C' le tremblement disparait et les respirations se régularisent.

Tracé n° IV (réduction de 1 1/2). — Chien chloralosé. R = Respiration (pneumographe). P = pression fémorale (manomètre métallique de MAREY). V. R. = Volume du rein (oncographe). Compression du thorax de C à C'.

Tracé n° V (réduction au 1/3 environ). — Chien chloralosé. Tracé respiratoire après section des vagues. Compression du thorax de C à C'.

Tracé n° VI. — Lapin chloralosé. Tracé respiratoire : 1) avant la section des vagues; 2) après double vagotomie. Compression du thorax de C à C'. L'accélération respiratoire produite en 1 ne se montre plus en 2.

Tracé n° VII. — Chien chloralosé. Respirations convulsives avec bruit glottique (hoquet) par excitation d'un nerf intercostal.

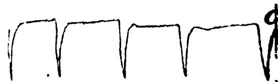
Tracé n° VIII (réduction de moitié environ). — Chien chloralosé. V. C. = Volume du cerveau (inscription au moyen d'un tube vissé dans le crâne). R = respiration (pneumographe). Les petites ondulations de la ligne V. C. sont dues au pouls cérébral; celles de la ligne R aux pulsations cardiaques. La trachée de l'animal étant mise en rapport avec l'intérieur d'une bonbonne, on pratique une aspiration de l'air de A à A'. L'accélération respiratoire apparaît sur les deux tracés; en même temps il se produit une légère diminution de volume du cerveau. Consécutivement à l'aspiration, les tracés présentent une alternance de respirations courtes et longues. La régularité du rythme se rétablit un peu plus tard.

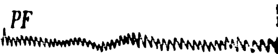
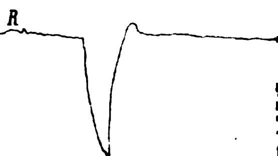
Tracé n° IX. — Lapin chloralosé. Tracé de la respiration (pneumographe) : 1) avant la section des vagues; 2) après la double vagotomie. La trachée de l'animal est reliée à la bonbonne. De A à A', aspiration de l'air de la bonbonne. L'accélération respiratoire ainsi provoquée dans le tracé 1, est complètement supprimée par la section des vagues dans le tracé 2.

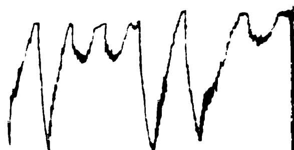
Tracé n° X. — Chien chloralosé. Exemple d'un arrêt en expiration par l'excitation du bout central d'un vague.

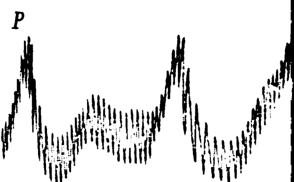
Tracé n° XI. — Lapin anesthésié par le chloral. Tracé respiratoire (pneumographe

entourant la partie inférieure du thorax et enregistrant la respiration abdominale. Dans le tracé 1) on pratique une aspiration de l'air de la bonbonne dans laquelle respire l'animal. Arrêt en inspiration, suivi de respirations d'amplitude graduellement croissante. (Comparer avec fig. 9 tracé n° 1, donnant le même réflexe chez l'animal chloralosé). Dans le tracé 2 on pratique l'insufflation pulmonaire de I à I' par une légère compression de l'air de la bonbonne. L'effet en est un arrêt en expiration suivi de respirations ralenties. Pendant ce ralentissement, la compression du thorax CC' pratiquée à deux reprises différentes, provoque une accélération très nette des mouvements respiratoires.

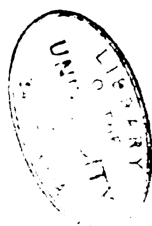



PF

R




R

P

V R



Istituto di Materia Medica e di Farmacologia sperimentale della R. Universitá di Padova (Diretto dal Prof. Pio Marfori).

Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio

II^a. COMUNICAZIONE.

Intorno all'azione dei sali di Potassio sul muscolo cardiaco e sui muscoli vasali.

Dr GIUSEPPE ASTOLFONI,
Aiuto.

Intorno all'azione dei sali di potassio sul muscolo cardiaco.

In un precedente lavoro(1) ho cercato di dimostrare che i sali di potassio esercitano sul sistema nervoso centrale e periferico e sui muscoli dello scheletro un'azione prevalentemente paralizzante, e che questa paralisi può essere tolta in un tempo più o meno lungo dalla soluzione fisiologica di cloruro di sodio, senza può si possa ammettere una vera azione antagonistica.

Scopo di questa pubblicazione è lo studio dell'influenza che i sali di potassio possono avere sul muscolo cardiaco e sulla muscolatura vasale.

Già fin dal 1839 Blacke(2) aveva trovato che essi esercitano sul cuore un'azione deprimente; in seguito numerosissimi sono i lavori, nei quali è studiato il loro modo d'agire sul cuore e sui vasi. Isambert(3), Bouchardat

(1) Astolfoni : *Intorno all'azione dei sali di Potàssio sul sistema nervoso e sui muscoli dello Scheletro*. Arch. Internat. de Pharmacod. et de Thérapie, vol. XI, fasc. III—IV, p. 313.

(2) Blacke : Edimburg. med. Journal, 1839.

(3) Isambert : *Note sur l'action physiologique du chlorate de potasse*. Gaz. méd. de Paris, 1850.

e St. Cooper[1], Podcopaiew[2], Kohler[3], Hennicke[4] attribuirono ai sali di potassio un'influenza deleteria sulla contrazione cardiaca, senza però aggiungere molto alle nozioni generali che già prima si avevano.

Il Kemmerich[5], esperimentando sui conigli, trovò che i sali potassici dati per via ipodermica, a piccole dosi, eccitano la fibra cardiaca, e a dosi maggiori la paralizzano. A queste ricerche il Bunge[6] obbiettò che colla somministrazione per via orale dei sali di potassio, non si può mai osservare nè lo stato di eccitazione nè quello di paralisi. Egli perciò attribuì il primo alla inevitabile paura che invade un animale timido come il coniglio quando lo si sottoponga alle manualità dell'esperienza, il secondo alle dosi eccessive adoperate. A questa interpretazione si associò l'Hering[7], il quale con iniezioni sottocutanee ottenne un rallentamento durevole del polso, preceduto da un passegiero periodo di eccitazione, secondo lui addebitabile certamente alla paura. Il Bunge, con ricerche confermate dal Lehmann[8], trovò che iniezioni endovenose e sottocutanee di KCl producono rallentamento del polso e infine completo arresto cardiaco.

Secondo Ringer[9], applicando sul cuore di rana una soluzione di NaCl al 0,75 % fatta con acqua comune, il tempo della rivoluzione cardiaca si allunga, mentre le pulsazioni riprendono il loro carattere normale aggiungendovi qualche traccia di potassio. Una piccola quantità di sali di calcio unita all'acqua distillata porta allo stesso risultato, riducendo le pulsazioni più lunghe e più intense; anche in questo caso col potassio il cuore ritorna nelle condizioni normali.

L'azione eccitante, attribuita dal Gaskell[10] agli alcali diluiti applicati sul muscolo cardiaco, fu più minutamente studiata dal Ringer, il quale potè dimostrare che il K, il Na, e l'NH_3 hanno tendenza ad accrescere da principio la contrazione tonica del ventricolo, mentre in seguito, col-

(1) Bouchardat e St. Cooper : *Sur l'action physiologique de la potasse.* Arch. génér. de méd. Supplément, 1846.

(2) Podcopaiew : Virchow's Archiv, Bd. XXXIII, 1865, S. 505.

(3) Köhler : *Zur Wirkung der Kalisalze auf Wärmblut.* Virchow's Arch., 1875.

(4) Hennicke : Dissert.-Inaug., Greifswald. 1877.

(5) Kemmerich : Pflüger's Arch., Bd. II, 1869, S. 49.

(6) Bunge : Pflüger's Arch., Bd. IV, 1871, S. 235, e Zeitschr. f. Biologie. Bd. IX, 1873, S. 130.

(7) Hering : *Wirkung d. Kalisalze u. d. Kali nitr. im spec. auf den thierischen Organismus.* Diss.-Inaug., Spandau, 1875.

(8) Lehmann K. B. : Arch f. Hygiene. Bd. III, 1885, S. 249.

(9) Ringer : Journ. of Physiol. III, p. 193.

(10) Gaskell : Journ. of Physiol., vol. III, p. 48.

l'aumentare delle dosi, il miocardio resta paralizzato. L'azione paralizzante del K è la più forte e si manifesta molto prima di quella delle altre due sostanze. Secondo il RINGER gli alcali altererebbero anche l'eccitabilità della fibra muscolare : il Na e l'NH_3 aumenterebbero l'eccitabilità elettrica del ventricolo, mentre il K, la diminuirebbe in modo notevole, quantunque qualche volta possa precedere un breve periodo di eccitazione.

Ad analoghi risultati arrivò il RANKE(1) facendo una specie di circolazione artificiale con soluzioni molto diluite di KCl attraverso il cuore di rana lasciato in sito. Egli ottenne un completo arresto cardiaco accompagnato dalla soppressione delle eccitabilità elettrica. Questa paralisi cardiaca fu in parte tolta da un lungo lavaggio con soluzione fisiologica di NaCl.

AUBER e DEHN(2) osservarono che solo dosi elevate di K riescono a produrre l'arresto definitivo del cuore di cane; la paralisi cagionata da dosi minori non impedisce che il muscolo cardiaco ed i suoi apparecchi nervosi conservino la loro irritabilità, anche quando la pressione sanguigna sia discesa a O.

Col moltiplicarsi delle ricerche sperimentali, incominciarono a sorgere le ipotesi per interpretare i fenomeni osservati. Fu primo il GUTTMANN(3) che per spiegare l'indebolimento del polso susseguente alla somministrazione dei sali potassici, ammise che esso derivasse da una paralisi dell'apparecchio muscolo-motore cardiaco. Dopo questo lavoro gli sforzi degli autori s'indirizzarono specialmente a ricercare se il K eserciti prevalentemente la sua azione sul muscolo cardiaco, oppure sull'innervazione intrinseca ed estrinsica del cuore.

Un primo accenno alla teoria nervosa si trova nel lavoro già citato del RANKE, in cui quantunque sia riconosciuto nei sali potassici un veleno generale dei muscoli striati, è ammesso che la loro azione sul cuore dipenda principalmente dall'influenza che essi esercitano sul vago.

Viene poi il FOLLANI(4) che sostiene il bromuro potassico abbia un'azione sedativa sull'innervazione cardiaca. Spetta però al TRAUBE(5) il merito di aver dato per il primo con diligenti ricerche una base scientifica

(1) RANKE : *Untersuchungen über die chemischen Bedingungen der Ermüdung des Muskels.* Arch. f. Anat. u. Physiol., 1864, S. 343.

(2) AUBER e DEHN : Citati da HEUBEL. Pflüger's Arch., Bd. 45, 1889, S. 461.

(3) GUTTMANN : *Exper. Untersuchungen über die Kali- und Natronsalze.* Berl. klin. Wochenschr., 1865.

(4) FOLLANI : Gazetta medica Italiana. Provincie venete, 1866 maggio.

(5) TRAUBE : *Ueber die Wirkung des Kali nitricum auf die Herzthätigkeit.* Gesammte Beitr. zur Physiol. u. Path., 1871.

alla teoria nervosa. Egli dimostrò che i sali di potassio agiscono contemporaneamente sul polso, sulla pressione e sulla temperatura. Dopo aver rilevata la singolare rassomiglianza esistente tra l'azione della digitale e quella del nitrato potassico, emise l'ipotesi che questo sale agisca primieramente sul vago e poi sui centri automotori cardiaci.

Tra gli studi più recenti abbiamo quello del MASSALONGO(1) in cui è riconosciuto nel bromuro potassico un agente neurovascolare; tutta la fenomenologia che da esso deriva, dipenderebbe da una vasocostrizione d'origine nervosa.

Per ultimo viene RAÏSSA ROSENBERG(2) che studiò in modo accurato l'influenza dei sali di potassio sul cuore e sulla pressione sanguigna. Per riuscire ad introdurre nell'animale grandi quantità di potassio, preferì praticare iniezioni nel moncone centrale dell'arteria crurale sezionata nel triangolo dello Scarpa; ottenendo con questo metodo il vantaggio di avere una lenta diffusione del liquido, che spinto dal cuore attraverso un campo capillare molto esteso, esercita la sua azione in modo lento e graduale.

Per azione dei sali di potassio in un primo periodo ottenne un rallentamento dei battiti cardiaci, coincidente con un'elevazione della tensione intravascolare. In un secondo periodo osservò l'accentuazione graduale di questo aumento di pressione, mentre i battiti del cuore cessavano di rallentarsi. In un terzo periodo il polso andò sempre più rallentandosi, divenne irregolare e intermittente, la pressione si abbassò in modo notevole e si ebbe infine la completa soppressione di ogni onda sanguigna capace di arrivare fino alle carotidi. L'autore ritiene che il rallentamento cardiaco osservato nel I° e II° periodo sia dovuto al nervo vago, e per spiegare le ultime fasi dell'avvelenamento ammette una paralisi del miocardio. La ROSENBERG dice inoltre, che le sue ricerche giustificano l'impiego dei sali di potassio come tonici del cuore.

Sono pure numerosi i lavori sui quali si basa la teoria muscolare. Fu già notato che il GUTTMANN apertamente si dichiara favorevole a questa ipotesi; anche il PODCOPAIEW riconosce nei sali potassici un'azione specifica sul muscolo cardiaco. Il CURCI(3) ammette che il K eserciti la sua influenza sulle fibre muscolari del cuore e dei vasi.

---

(1) MASSALONGO: *Azione del bromuro di potassio in ispecie nelle malattie di cuore*. Gazzetta medica Italiana. Provincie venete, anno XXV, n. 44, 45, 46.

(2) ROSENBERG: *Contribution à l'étude de l'action des sels de potassium sur le cœur et la pression sanguine*. Thèse inaug. Genève, 1898.

(3) CURCI: *Alcune ricerche sul meccanismo d'azione dei comuni metalli alcalini ed alcalino terrosi*. Annali di Chim. e Farmacologia, 1886, p. 337.

Ma sono specialmente gli autori recenti che riferiscono ad una diretta azione sul muscolo cardiaco i fenomeni susseguenti alla somministrazione dei sali di potassio.

Uno dei più importanti lavori comparsi in questi ultimi tempi è quello dell'HEUBEL(1). L'A crede che, se nelle ricerche del RANKE e d'altri non si potè ottenere mediante una soluzione di NaCl, la restitutio ad integrum della funzione cardiaca lesa dal sale potassico, ciò dipenda solo dall'insufficienza del metodo.

Una abbondante lavatura endocardiaca, fatta per mezzo d'una cannula a pressione con soluzione fisiologica di NaCl contenente una certa quantità di sangue, secondo l'HEUBEL, può restituire la funzione soppressa, non solo quando la soluzione potassica abbia portato la completa paralisi del cuore, ma anche quando sia sopravvenuta la rigidità muscolare.

Naturalmente però se la durata della immersione sia stata protratta un tempo troppo lungo (30' per una soluzione di KCl al 0,6 %, 12' per le soluzioni al 5 % e sature) la riviscenza va diventando sempre più difficile ed anche impossibile quando si sia arrivati alla completa morte del cuore.

Se una rana viene avvelenata anche con dosi relativamente elevate di un sale potassico iniettato sotto cute, è possibile, se pur sieno passate varie ore dopo la morte, provocare energiche contrazioni delle orecchiette e del ventricolo, trattando il cuore isolato col metodo proposto dall'autore.

In base a questi fatti egli crede che l'azione deleteria esercitata sulla funzione cardiaca da KCl sia in relazione solo colla sua presenza nella sostanza muscolare e nervosa, e che basta perciò il semplice allontanamento del veleno, perchè si ristabilisca la lesa funzione, non avendo ancora esso prodotto una notevole trasformazione chimica nel contenuto dei tubicini muscolari e delle cellule nervose. Solo quando quantità maggiori s'indugiano più a lungo negli elementi del tessuto cardiaco, secondo ogni verosimiglianza, si ha la morte definitiva del cuore per essersi manifestate più profonde alterazioni.

Osservazioni analoghe fatte da BUCHHEIM sui muscoli dello scheletro e da BOTTAZZI sul cuore, portano questi autori ad ipotesi molto simili. Credo inutile di riferirle in questo luogo perchè l'ho già fatto estesamente nel mio precedente lavoro(2); riassumerò invece quanto il BOTTAZZI osservò in altra pubblicazione(3), la quale mi sembra possa avere una

(1) HEUBEL: *Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre.* Pflüger's Arch., 33—45, 1889, S. 461.

(2) ASTOLFONI: Loco citato.

(3) BOTTAZZI: *Sur le mécanisme d'action des sels de potassium sur le cœur. Contribution à la doctrine de l'inhibition.* Arch. de Physiol. norm. et path., octobre 1896.

maggiore importanza, oltre che per il suo intrinseco interesse, anche per il fatto che nei risultati dall'A ottenuti, si potrà in gran parte trovare la conferma di quanto io riuscirò a dimostrare colle mie ricerche.

Sospeso il cuore di rana o di rospo secondo il metodo di ENGELMANN provò l'azione del nitrato, cloruro, e carbonato potassico alla stessa concentrazione molecolare del sangue dei batraci. Facendo agire la soluzione potassica sul cuore pieno di sangue osservò un aumento enorme nell'altezza delle contrazioni, una diminuzione nella loro frequenza, ma, per quanto l'azione ne fosse prolungata, non arrivò mai all'arresto delle pulsazioni; mentre solo poche goccie potevano portare a questo risultato, se il cuore era vuoto di sangue. Notò inoltre delle alterazioni del ritmo prodotte dall'assenza d'una sistole, o della forma generale della funzione cardiaca prodotte dall'ineguaglianza nell'altezza delle contrazioni, che raggruppate assieme assumono la forma di scala ascendente. In questo caso bastano anche piccole dosi di sale potassico per produrre l'arresto del cuore in diastole, se la soluzione è isotonica; oppure l'arresto con accorciamento del miocardio, se la soluzione è ipertonica.

In ogni caso in un tempo più o meno lungo il cuore ricomincia le sue pulsazioni, dapprima lente e deboli, poi molto più alte del normale, ed infine dopo qualche ora ritornano alla stessa altezza che avevano al principio dell'esperienza. La soluzione fisiologica accorcia il tempo necessario perchè la funzione cardiaca si regolarizzi, e se l'avvelenamento è stato prima grave, si possono ottenere gruppi di contrazioni molto più ampie del normale, senza legge periodica, ma con una forma ben netta di scala discendente.

L'autore interpreta la formazione dei gruppi separati da intervalli di riposo, come fenomeni di stanchezza muscolare. Conclude che l'azione dei sali potassici è paragonabile a quella del vago; in tutti due i casi si osserva l'arresto diastolico del cuore, seguito da un aumento della funzione motrice; crede che, analogamente a quanto avviene per il vago, anche l'azione del potassio stia in relazione con fenomeni d'integrazione da esso provocati nel miocardio.

In favore della teoria muscolare si possono citare anche alcuni lavori sul cuore embrionario.

Il LOEB(1) ha dimostrato che il cuore di Fundulus di 4—5 giorni è arrestato da una soluzione di KCl; questo fenomeno avviene, ma in minor grado anche se il cuore è più giovane.

(1) LOEB: *Ueber eine einfache Methode zwei oder mehr zusammengewachsene Embryonen aus einem Ei hervorzubringen.* Pflüger's Arch., Bd. 55, 1894, S. 525.

Il PICKERING(1), studiando l'azione dei veleni sul cuore embrionario di pollo e di qualche mammifero da 60 a 90 ore d'incubazione, trovò che il KCl lo arresta in diastole. La nicotina e la veratrina, che a piccole dosi accelerano la funzione del cuore embrionario, esercitano una azione antagonistica al KCl; come pure un rimarchevole antagonismo esiste tra i sali di Ca e quelli di K.

Queste ultime ricerche hanno senza dubbio una notevole importanza in favore della teoria che attribuisce al K una speciale azione sul miocardio, essendo noto che nei primi periodi dello sviluppo embrionario del cuore, non esistono in esso apparecchi nervosi differenziati.

Nelle mie esperienze mi servii di rane e di rospi. Paralizzato completamente l'animale colla distruzione del midollo, lo fissai sopra una tavoletta di sughero e misi allo scoperto il cuore. L'apparecchio adoperato per registrare i movimenti del cuore in sito, è molto analogo a quello dell' ENGELMANN, colla differenza che misi l'animale in direzione verticale al di sopra della penna scrivente. In tal modo avevo il vantaggio che l'eccesso delle soluzioni potassiche applicate direttamente sul cuore potevano gocciolar giù senza ostacolo, mentre nel preparato originale dell'ENGELMANN possono imbevere con facilità, attraverso la ferita, gli organi vicini, rendendo difficile il susseguente ripristinarsi della funzione cardiaca mercè la soluzione fisiologica di NaCl. Un apparecchio DESPREZ faceva sul cilindro del chimigrafo un segno ogni minuto secondo. Le soluzioni dei sali potassici erano fatte cadere sul cuore di tratto in tratto per mezzo di una pipetta.

Esperienza I.

Rana esculenta. — Il tracciato normale apparisce regolare per il numero (56 ogni m') e per l'altezza delle contrazioni (14 mm.) Applicate ripetutamente alcune goccie di una soluzione all' 1 % di KBr, il numero delle contrazioni diminuisce (42 per m') mentre la loro altezza aumenta (17 mm.), senza che il tracciato si avvicini all'ascissa, nè che sia alterata la sua regolarità.

Qualche goccia di una soluzione al 5 % dello stesso sale applicata per 5 volte, diminuisce notevolmente il numero delle contrazioni cardiache (fino a 18 per m'), conservandone l'altezza sempre attorno ai 17 mm., ma il tracciato apparisce leggermente ondulato, specie al suo limite superiore, perchè le singole contrazioni non raggiungono in modo regolare la stessa altezza, come al principio della esperienza. Facendo cadere sul cuore un numero maggiore di goccie della stessa soluzione al 5 %, le contrazioni diven-

(1) PICKERING : *Observations on the physiology of the embryonic heart.* Journ. of Physiol. XIV, pag. 383.

gono irregolarissime per numero e per altezza, da principio vanno a poco a poco facendosi più basse, acquistando l'aspetto d'una scala discendente abbastanza regolare, poi si produce il fenomeno opposto, le contrazioni si fanno sempre più valide, e la scala ascendente che ne deriva è spesso interrotta da una contrazione più valida delle altre.

Avendo osservato una certa tendenza al ripristinarsi della normale eccitabilità, provo l'influenza della soluzione fisiologica di NaCl, la quale riduce il tracciato quasi nelle stesse condizioni che al principio della esperienza. Alcune goccie di KBr (al 5 %) ripetono gli stessi fenomeni osservati dianzi.

Esperienza II.

Rana esculenta. — Le contrazioni preliminari mi danno un tracciato molto regolare dell'altezza di 13 mm., con la frequenza di 48 pulsazioni al m'. Distanza dall'ascissa di 14 mm.

Due goccie d'una soluzione all'1 % di carbonato potassico applicato per due volte, mi danno un notevole rallentamento del ritmo cardiaco (fino a 24 pulsazioni per m'), l'altezza delle contrazioni è diminuita di 2 mm., come pure la distanza della ascissa è diminuita di 8 mm. Una terza applicazione riduce a 20 il numero delle pulsazioni, e mentre fino a questo momento il tracciato si conserva di forma normale, incominciano delle notevoli irregolarità nell'altezza delle contrazioni. Per influenza di altre due goccie della soluzione potassica la contrattilità del cuore va rapidamente diminuendo (numero delle contrazioni 18 per m', altezza 5 mm., distanza dall' ascissa 8 mm.), ma prima che si manifestino fatti di spiccato esaurimento, si possono osservare gruppi di due o tre contrazioni la cui altezza diviene sempre minore.

In seguito spontaneamente migliorano le condizioni cardiache, per poi ricadere in un grave stato di debolezza (altezza delle contrazioni 4 mm., ritmo 20 per m'; la distanza dall'ascissa si conserva sempre di 8 mm.).

Un abbondante lavaggio con soluzione fisiologica, porta subito un notevole aumento nell'altezza delle contrazioni; da principio però le contrazioni più valide sono alternate con altre assai basse, che poi a poco a poco si rinforzano, dando infine al tracciato una forma normale. (altezza delle contrazioni 10 mm., numero 36, distanza dall'ascissa 8 mm.). Con una nuova applicazione della stessa soluzione di carbonato potassico arrivo fin quasi al completo esaurimento della funzione cardiaca, manifestandosi anche in questo caso il fenomeno delle contrazioni riunite a gruppi.

La soluzione fisiologica ripristina le normali condizioni, ma precede un periodo in cui, evidentissimi sono i gruppi. (*Vedi Tavola Ia.*)

Esperienza III.

Rana esculenta. — Il tracciato normale e assai regolare per ritmo (48 pulsazioni per m') e per altezza delle contrazioni (8 mm.); la distanza dall' ascissa è di 15 mm.

Una prima applicazione d'una soluzione all'1 % di solfato potassico cagiona una piccola diminuzione nell' altezza delle contrazioni, ma più di tutto un forte rallentamento nel ritmo (24 per m') e l'avvicinarsi del tracciato all' ascissa (di 2 mm.) Facendo agire nuovamente la soluzione potassica sul cuore, si ottiene una notevole irregolarità nell'altezza delle contrazioni; una pulsazione meno valida apparisce ad intervalli sempre più piccoli, fino a che tutte le contrazioni divengono rare e poco elevate (18 pulsazioni per m', altezza 4 mm., distanza dall'ascissa 11 mm.).

La soluzione fisiologica arriva a ripristinare quasi del tutto il tracciato normale.

Ritorno poi a paralizzare il muscolo cardiaco mediante la soluzione potassica e nuovamente riesco a ripristinarne la funzione colla soluzione fisiologica. (*Vedi Tavola IIa.*)

Esperienza IV.

Rana esculenta. — Il ritmo cardiaco normale è di 36 pulsazioni al m', l'altezza delle contrazioni è di 7 mm. il tracciato è assai regolare e la sua distanza dall' ascissa è di 14 mm. Soluzioni di solfato potassico al 1/4 e al 1/2 per °/o hanno sul muscolo cardiaco una influenza assai scarsa, solo la contrazione diviene un po' più lenta e perde in piccola parte la sua regolarita.

Una soluzione all' 1 °/o rallenta notevolmente le contrazioni cardiache (18 per m'), in modo regolare ne diminuisce l'altezza (fino a 3 mm.) ed avvicina il tracciato all'ascissa (10 mm. di distanza).

La soluzione fisiologica ripristina quasi del tutto le normali condizioni, salvo che le contrazioni rimangono un po più basse e la distanza del tracciato dall'ascissa continua a diminuire.

La soluzione al 5 °/o dello stesso sale quasi istantaneamente porta il cuore ad un gravissimo esaurimento, tanto che le contrazioni sono appena accennate, pur essendo di poco rallentate.

La soluzione fisiologica ha però ancora una notevole influenza, dopo la sua applicazione posso ritentare la prova colla soluzione di solfato potassico al 5 °/o, ottenendo gli stessi risultati.

Esperienza V.

Rana esculenta — Il tracciato normale si presenta coi soliti caratteri. Altezza delle contrazioni 8 mm., numero 36 per m' : distanza dall'ascissa 13 mm. Applicate sul cuore alcune goccie di una soluzione di solfato di atropina, il tracciato poco si altera, solo l'altezza delle contrazioni è un poi meno regolare. Qualche goccia della soluzione di solfato potassico all'1 °/o da principio diminuisce leggermente il numero delle pulsazioni e ne abbassa un poco l'altezza; poi rende irregolare il tracciato riducendo in breve tempo le contrazioni cardiache al numero di 18 per m', la loco altezza a 3 mm., la distanza dall'ascissa ad 8 mm. Prima che si stabiliscano i fenomeni più marcati dell'esaurimento, si possono osservare dei gruppi costituiti da un numero di contrazioni sempre minore, separati tra loro da una contrazione che va a mano a mano divenendo più piccola; in seguito il cuore spontaneamente accenna a rimettersi : posso osservare allora in modo assai netto due periodi in cui dapprima le pulsazioni vanno aumentando in altezza, per poi di nuovo diminuire e sono separate fra di loro da contrazioni meno valide.

Mediante la soluzione fisiologica velocemente si ottiene un tracciato regolare, in cui peró il ritmo è piuttosto lento (18 pulsazioni al m' dell'altezza di 8 mm.). La distanza dall'ascissa va sempre più diminuendo, tanto che le due linee finirebbero per sovrapporsi. Ritorno ad atropinizzare il cuore, riapplico la soluzione potassica, ottenendo un pronto indebolimento delle contrazioni, che viene di nuovo tolto dalla soluzione fisiologica; tanto che posso ritentare una terza prova coll' atropina e poi col solfato potassico, ottenendo gli stessi risultati.

Esperienza VI.

Bufo vulgaris. — Tracciato normale regolarissimo, dista dall' ascissa 8 mm.; le contrazioni sono in numero di 42 per m' ed hanno in altezza di 5 mm. Con ripetute applicazioni di una soluzione all 1 % di nitrato potassico, si vede rallentarsi un pò il ritmo cardiaco, mentre l'altezza delle singole contrazioni va aumentando. Dopo la 4ª applicazione si arriva ad un'altezza di 9 mm., il numero delle contrazioni è di 30 per m', la distanza dall'ascissa è di 2 mm. Dopo la 5ª applicazione il tracciato, prima regolarissimo, incomincia ad avere qualche contrazione meno estesa delle altre, ma poi si riordina da solo. In seguito, continuando a far cadere di tanto in tanto goccie della soluzione potassica sul cuore, si ossserva nettamente il fenomeno della scala discendente prima e poi ascendente in cui le contrazioni normali sono alternate con quelle di differente altezza. Finalmente una nuova applicazione provoca una notevole diminuzione nell'altezza delle contrazioni (5 mm.) e nel loro numero (fino a 20 per m'). La soluzione fisiologica rinforza le condizioni del cuore in modo assai pronto (3 pulsazioni per m' alte mm. 11). La soluzione potassica applicata per un'ultima volta ripete manifestamente il fenomeno della scala di contrazioni di varia intensità, dopo il quale il cuore accenna a riordinarsi da sè.

Esperienza VII.

Rana esculenta. — In condizioni normali il cuore dà un tracciato assai regolare in cui le contrazioni (42 per m') raggiungono un'altezza di 13 mm. e distano 19 mm. dall'ascissa.

Due goccie d'una soluzione di nitrato potassico all'1 % riducono il numero delle contrazioni a 36 per m' e fanno irregolare il tracciato, tanto che si può osservare, come nella precedente esperienza, la scala discendente prima, e poi ascendente Altre due goccie ripetono gli stessi fenomeni.

Facendo cadere sul cuore 7 goccie della stessa soluzione, si ha dapprima un'accenno alla scala discendente e poi una grande irregolarità nell'altezza delle singole contrazioni. La soluzione fisiologica riordina la funzione cardiaca (contrazioni al 15 mm., 26 per m').

Applicando per 3 volte qualche goccia d'una soluzione al 5 % si ha solo un aumento nell'altezza delle contrazioni, seguito da una marcata irregolarità. Vicino ad ogni contrazione molto elevata (20 mm.) se ne forma una di appena accennata.

La distanza dall'ascissa è di 12 mm. *(Vedi Tavola IIIª.)*

Esperienza VIII.

Rana esculenta. — In questa esperienza applicando ripetutamente una soluzione di nitrato potassico prima all'1 % e poi al 5 % ottengo un aumento nell'altezza delle contrazioni (da 11 a 14 mm.) un rallentamento nel loro ritmo (da 48 a 24 per m') ed un progressivo avvicinarsi dell tracciato all'ascissa. Mai si possono osservare fenomeni di esaurimento. L'altezza delle contrazioni va sempre regolarmente crescendo.

Esperienza IX.

Rana esculenta. — La soluzione di cloruro potassico all'1 % valse solo a rallentare il numero delle pulsazioni cardiache da 50 a 36 per m'.

La soluzione dello stesso sale al 5 % ridusse il loro numero fino a 18; ma l'altezza delle singole contrazioni diminuì in tutto solo di 1 mm. mentre il tracciato rimase alla stessa distanza dall'ascissa.

Esperienza X.

Bufo vulgaris. — Il tracciato normale è regolare, consta di 30 contrazioni al m' la cui altezza è di 7 mm., la sua distanza dall'ascissa è di 9 mm.

Applicando sul cuore per tre volte alcune goccie d'una soluzione all'1 % di cloruro potassico, si ha un acceleramento del ritmo cardiaco (fino a 42), un aumento nell'altezza delle contrazioni (da 7 a 9 mm.), il tracciato si avvicina all'ascissa di 6 mm. Una nuova applicazione della stessa soluzione diminuisce il numero delle contrazioni fino a 36 per m'; lasciandone invariata l'altezza.

Alcune goccie d'una soluzione al 5 % portano da principio il numero delle contrazioni fino a 30, la loro altezza rimane invariata, la distanza dall'ascissa diventa di un paio di mm. Poi il rallentamento del ritmo aumenta e le pulsazioni vanno facendosi appena accennate.

Esperienza XI.

Bufo vulgaris. — Numero delle pulsazioni 36 per m', altezza 12 mm., distanza dall'ascissa mm. 8. Con alcune goccie d'una soluzione di solfato di atropina il tracciato continua normale, salvo che il ritmo é un po' rallentato (30 per m').

La soluzione al 1 % di acetato potassico cagiona abbastanza presto un notevole rallentamento nelle pulsazioni cardiache (18 per m'), le contrazioni sono meno elevate (arrivano appena a 4 mm.), la distanza dall'ascissa diminuisce di 3 mm. La soluzione fisiologica applicata ripetutamente non migliora molto le condizioni del cuore.

Esperienza XII.

Bufo vulgaris.—Il tracciato normale, regolarissimo per forma consta, di 36 contrazioni per m' alte 10 mm., distanti dall'ascissa 15 mm. La soluzione di solfato di atropina non lo altera. Alcune goccie di una soluzione all' 1 % di acetato potassico riducono il numero delle contrazioni a 24 per m', ne aumentano l'altezza di 2 mm.; la distanza dall'-ascissa è ridotta a 13 mm.

Continuando a far agire la soluzione potassica, la funzione cardiaca va mano a mano esaurendosi, tanto che in fine le contrazioni sono appena accennate (18 per m') la distanza dall'ascissa è divenuta di 11 mm.

La soluzione fisiologica, quantunque un po' lentamente, ripristina il funzionamento del cuore in modo quasi normale, le contrazioni raggiunsero l'altezza di 7 mm. ma sono sempre un po'lente (20 per m'). La distanza dall'ascissa continua a diminuire. Ripeto l'applicazione della soluzione potassica riottenendo una paralisi, che la soluzione fisiologica vale in gran parte a distruggere.

Esperienza XIII.

Bufo vulgaris. — Tracciato normale, 36 contrazioni al m', altezza delle contrazioni mm. 12, distanza dall'ascissa mm. 11.

Con tre applicazioni di soluzione all' 1 % di Acetato potassico esaurisco quasi completamente la funzione cardiaca (le contrazioni appena accennate sono 18 per m', la distanza dall'ascissa è di 9 mm.), senza che vi sia alcun accenno ad irregolarità.

La soluzione di NaCl riordina abbastanza la funzione cardiaca; si possono però prima osservare in modo assai netto le contrazioni a gruppi precedentemente descritte. (Altezza delle contrazioni 7 mm. Numero 30 per m'.)

Esperienza XIV.

Bufo vulgaris. — Contrazioni normali alte mm. 9 in numero di 36 al m', il tracciato dista dall'ascissa mm. 10.

Applicando sul cuore per 4 volte due goccie d'una soluzione di acetato potassico all' 1 °/o lentamente le contrazioni perdono 6 mm. in altezza, il ritmo diminuisce fino a 28 pulsazioni per m', il tracciato dista dall'ascissa 7 mm. Non si osserva alcuna irregolarità.

Colla soluzione fisiologica il cuore un po' alla volta va riacquistando la sua forza, e si hanno in questo caso assai distinti gruppi di contrazioni in cui dopo una pulsazione alta circa 3 mm., se ne produce una sempre più elevata, sino a che arrivati ad un massimo il fenomeno si ripete in senso inverso.

Regolarizzata la funzione cardiaca, applico nuovamente la soluzione potassica che ritorna ad esaurirla.

La soluzione fisiologica vale di nuovo a rialzare le forze del cuore, dando luogo al fenomeno della scala, prima discendente e poi ascendente di cui più volte feci parola.

Esperienza XV.

Rana esculenta. — Il tracciato normale apparisce assai regolare.

Applicando sopra il cuore per 2 m' un batuffolo di cotone imbevuto con una soluzione all' 1 °/o di acetato potassico, ottengo un esaurimento quasi completo della funzione cardiaca, che la soluzione fisiologica con molta lentezza arriva a togliere. Dapprima si osservano di tratto in tratto delle contrazioni molto elevate, la cui altezza va sempre più aumentando, esse da principio sono rare, poi vanno facendosi sempre più frequenti e riunite in gruppi, che sono separati fra di loro da periodi più o meno lunghi, in cui i battiti cardiaci sono quasi del tutto arrestati. Infine si ottiene un tracciato regolare nel quale le singole contrazioni sono molto più elevate e più rare del normale.

Alcune goccie della soluzione potassica valgono a diminuirne di molto l'altezza e la frequenza. (*Vedi Tavola IV*a.)

Come risulta delle esperienze surriferite studiai l'azione sul muscolo cardiaco del KBr, K_2CO_3, K_2SO_4, KNO_3, KCl, $C_2H_3O.OK$, in soluzioni all' 1 e al 5 °/o. In un solo caso per il K_2SO_4 (Esperienza IV) provai soluzioni più diluite ($^1/_4$, $^1/_2$ per cento), ma lo scarsissimo effetto ottenuto mi fece desistere dal tentativo; e d'altra parte i risultati avuti colle soluzioni all' 1 °/o, mi convinsero che una diluzione maggiore era inutile.

Coll'applicazione di una piccola quantità di un sale potassico si *ha un aumento nell'altezza ed una diminuzione nel numero delle contrazioni cardiache :* a questo risultato pervenni specialmente col bromuro, nitrato, cloruro e acetato potassico (Esperienza I, VI, VIII, IX, X, XII).

In seguito continuando a far cadere sul cuore alcune goccie delle stesse soluzioni all' 1 °/o, diminuisce anche l'altezza delle contrazioni e si arriva in un tempo più o meno lungo ad un forte indebolimento della funzione cardiaca. In alcuni casi però, per influenza del nitrato e del cloruro potassico all' 1 °/o, ottenni solo una certa irregolarità nell'altezza delle contrazioni.

Gli altri sali potassici (carbonato, solfato ed anche spesso l'acetato all' 1 %), già alle prime applicazioni danno una diminuzione tanto del numero, quanto dell'altezza delle contrazioni, conducendo all'esaurimento della funzione cardiaca (Esperienza II, III, IV, V, XI, XIII, XIV, XV).

Soluzioni al 5 % agiscono in modo energico sulla contrazione cardiaca riducendola assai velocemente irregolare ed appena accennata (fa solo eccezione il nitrato potassico, che nella VIII esperienza anche al 5 % aumentò l'altezza delle contrazioni).

Con notevole costanza si può ottenere in ogni esperienza che il tracciato cardiaco vada progressivamente avvicinandosi all'ascissa. Da ciò risulta che i sali potassici provocano sempre un rilasciamento del miocardio, che finisce coll'arresto diastolico del cuore.

La soluzione di solfato d'atropina non impedì nè mitigò il manifestarsi dei sintomi cagionati dai varii sali di potassio (Esperienza V, XI, XII).

La soluzione fisiologica di NaCl, ebbe sempre per effetto il ripristinarsi quasi completo della funzione cardiaca alterata.

Come apparisce dalla dettagliata descrizione delle singole esperienze, molto spesso potei constatare che per ripetute applicazioni dei sali potassici si stabiliscono nella funzione cardiaca delle irregolarità sia nell'altezza che nel numero delle contrazioni.

Assai di frequente, quando i sintomi di esaurimento cominciano a farsi gravi, apparisce di tratto in tratto una contrazione meno valida, la cui altezza va progressivamente diminuendo, mentre nel contempo le pulsazioni normali formano gruppi costituiti da un numero di contrazioni sempre minore (Tavola II). Arrivati a questo punto, riapplicando sulcuore un sale potassico, ben presto i sintomi di esaurimento riducono le contrazioni lentissime ed appena accennate. Se invece si abbandona il cuore a se stesso, il fenomeno si ripete in senso inverso e la funzione cardiaca ritorna a poco a poco a farsi normale; la soluzione fisiologica accorcia il tempo necessario perchè il cuore si ristabilisca, ma i gruppi il più spesso si manifestano in modo analogo.

Alcune volte un fenomeno simile a quello testè descritto, si può osservare mentre le pulsazioni cardiache sono ritornate presso che normali, sembrerebbe quasi una passeggiera ricaduta verso lo stato di esaurimento. In altri casi si ha una specie di scala prima discendente, poi ascendente in cui a ciascuna contrazione degradante, ne sussegue una di altezza normale, e si può osservare sia per azione di un sale potassico, sia quando la soluzione fisiologica, ripristina le normali condizioni. (*Tavola III*ª.) Non sempre però si manifestano irregolarità di questo genere; in vari casi

osservai la funzione cardiaca indebolirsi più o meno lentamente senza scosse ed in modo analogo rimettersi per la soluzione di NaCl, formando così una scala discendente prima e poi ascendente assai regolare.

Ho già detto nella bibliografia che le mie ricerche sono confermate da quanto osservò il BOTTAZZI: nella XV esperienza, anzi con una applicazione prolungata di acetato potassico all'1 °/₀ ottenni risultati assai analoghi a quelli, da questo autore descritti, ed in special modo furono evidentissimi i gruppi di contrazioni separati da una lunga pausa, in seguito al lavaggio con soluzione fisiologica. (*Tavola IV*ª.)

Quella forma speciale di scala e di raggruppamento delle contrazioni che in molti casi io riscontrai, credo sia analoga ai fenomeni, osservati dal BOTTAZZI; sarebbero cioè fatti di esaurimento attenuati, che starebbero in relazione colla minor quantità di potassio che venne in contatto del muscolo cardiaco.

Concludendo adunque: il K applicato direttamente sul cuore a piccole dosi, come fu già notato da varii autori, ha un'azione analoga alla digitale; fra i suoi sali è il nitrato quello che possiede più spiccata la proprietà di allungare il periodo diastolico e di rinforzare il sistolico; vengono poi in ordine decrescente il cloruro e l'acetato.

A dosi maggiori il K esercita un'influenza nettamente paralizzante, che conduce all'arresto del cuore in diastole.

Esso agisce esclusivamente sul muscolo cardiaco perchè l'atropina non riesce nè ad impedire nè ad attenuare la sua azione.

La soluzione fisiologica di NaCl accorcia il tempo necessario perchè le contrazioni alterate dal K possano ritornare normali.

Azione delle soluzioni dei sali di potassio sui muscoli vasali.

L'osservazione fatta dall'ALBERTONI (1) e dal LEUITZKY (2) che l'uso prolungato del KBr genera un restringimento dei vasi cerebrali e della retina, costituisce un primo fatto sperimentale sull'influenza esercitata dal potassio direttamente applicato sui vasi. Più tardi il CURCI (3) dimostrò che il K ha un'azione sulla fibra muscolare cardiaca e vasale perchè in seguito ad iniezioni endovenose dei suoi sali, si provoca un aumento

(1) ALBERTONI: *Azione di alcune sostanze medicamentose sulla eccitabilità del cervello e contributo alla terapia dell'Epilessia*. Sperimentale. Sett. 1881, pag. 225.

(2) LEUITZKY: *Ueber die Wirkung des Bromkalium auf das Nervensystem*. Virchow's Arch. Bd. 45, 1868.

(3) CURCI: Loco citato.

della pressione sanguigna, anche se il midollo allungato e quindi il centro vasomotorio periferico è paralizzato per mezzo del curaro.

Un aumento della pressione sanguigna ottenne pure il MAYOR(1) con soluzioni isotoniche di KCl e KBr.

ROSENBERG(2), come abbiamo visto, arrivò a risultati analoghi con iniezioni endoarteriose di sali potassici; da principio constatò un aumento, poi un'enorme caduta della pressione sanguigna. Questi fenomeni si ripeterono anche dopo la distruzione del midollo allungato, ma l'A è propenso a metterli in relazione con una speciale azione del potassio sul nervo vago.

Dal complesso di questi lavori apparisce che ancora è incerto se i sali potassici abbiano un'azione sulla muscolatura dei vasi sanguigni e quale essa sia; per ciò ho creduto opportuno intraprendere delle ricerche sperimentali, servendomi del metodo di circolazione artificiale che il Prof. A. STEFANI da varii anni adopera e che fu adottato anche in questo gabinetto (3).

Le circolazioni vennero fatte attraverso gli arti posteriori dei gatti e

---

(1) MAYOR : *Modifications de la pression sanguine sous l'influence d'injections d'un sel indifférent et de solutions isotoniques de sels de potassium.* Journal de Physiol. et de Path. génér. 1902, nº 3, tome IV, pag. 425.

(2) ROSENBERG : Loco citato.

(3) L'apparecchio usato da prima era assai complesso (a) in seguito fu ridotto a due bottiglie di Mariotte che mediante una puleggia si possono mettere all'altezza desiderata, le quali sono poste in comunicazione con un tubo ad Y. Dal punto in cui le due branche minori di esso si riuniscono, parte un altro tubo che viene messo in comunicazione con un manometro ad Hg. La branca maggiore dell'Y mediante un tubo di gomma va unita all'arteria. Il liquido che esce dalla vena corrispondente, viene raccolto in un cilindro graduato.

Con questo apparecchio si possono alternare i passaggi della soluzione fisiologica, o del sangue normale, con quelli del liquido contenente la sostanza di cui si vuol conoscere l'azione.

L'animale (a preferenza cani, od anche gatti) viene ucciso per dissanguamento, e non si comincia l'esperienza che almeno mezz'ora dopo la sua morte, per poter escludere l'azione del sistema nervoso.

Dettagli più minuti di tecnica si possono trovare nelle publicazioni di A. LUI e di A. STEFANI (b).

(a) CAVAZZANI e REBUSTELLO : *De l'action de l'urée sur les parois vasculaires dans les différents territoires vasculaires.* Arch. ital. de biologie. T. XV, fasc. II.

(b) A. LUI : *Dell'azione della temperatura sui vasi sanguigni.* Rivista veneta di scienze mediche 1894, nº 1.

A. STEFANI : *L'azione locale vasodilatatrice dell'urea cresce col crescere della pressione.* Atti del R. Istituto veneto, Tomo V, Se. VII, p. 687. *Azione sui vasi muscolo-cutanei del sangue dispnoico e del sangue carboossidato.* Atti del R. Istituto veneto. Tomo LX, 1900, parte II.

dei cani ed attraverso i reni dei cani. Alternavo il passaggio della soluzione fisiologica di NaCl, con quello di soluzioni equimolecolari dei sali potassici, secondo la qui unita tabella.

SALE	PESO MOLECOLARE	QUANTITÀ PER $^0/_{00}$
NaCl	58,5	7,50
KCl	74,57	9,56
KNO_3	101,14	12,96
$C_2H_3O.OK$	98	12,56
K_2CO_3	138	17,69

Solo per il KCl cercai di studiare l'azione di soluzioni contenenti minor quantità di K, ed a questo scopo feci varie miscele della soluzione di NaCl al 7,5 $^0/_{00}$ colla soluzione di KCl al 9,56 $^0/_{00}$.

Evitai di usare in modo analogo gli altri sali, perchè i fenomeni di doppia decomposizione ne avrebbero senza dubbio reso meno attendibili i risultati.

Esperienza XVI.

Gatto ucciso per dissanguamento alle ore 10.10. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg 94. Temperatura ambiente 20°C. In 30' escono dalla vena.

Soluzione NaCl 0,75 $^0/_0$	Soluzione K_2CO_3, 1,769 $^0/_0$
Ore 10.57	
c.c. 8-8-8-8-8,5	Ore 11.3
	c.c. 6-5-4-4-3
Ore 11.15	
c.c. 7-8-8,5-9-9-10	Ore 11.25
	c.c. 7-5-4-3-3
Ore 11.39	
c.c. 7-8-8-9-10	Ore 11.44
	c.c. 4-3-3-3-3

Il passaggio della soluzione equimolecolare di carbonato potassio è seguito da un restringimento dei vasi corrispondente el rapporto 10 : 3.

Esperienza XVII.

Cane ucciso per dissanguamento alle ore 16.45. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione in mm. di Hg 95. Temperatura ambiente 21°C. In 30" escono dalla vena.

Soluzione di NaCl 0,75 %	Soluzione $C_2H_3O.OK.$ 1,256 %
Ore 17.23	
c.c. 4-4-4-4-4	Ore 17.30
	c.c. 2-2-1,5-1,5-1,5
Ore 17.44	
c.c. 2-2-2-2-2	Ore 17,55
	goccie. 9-9-9-9-8-8

Esperienza XVIII.

Stesso animale.

Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg 80. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione NaCl 0,75 %	Soluzione $C_2H_3O.OK$, 1,256 %
Ore 18.1	
c.c. 38-39-38-38-38	Ore 18.4
	c.c. 16-9-5-4-3,5
Ore 18.5	
c.c. 9-10-13-16-19-22-24	Ore 18.23
	c.c. 18-15-11-9-7
Ore 18.27	
c.c. 13-14-18-21-24	Ore 18.34
	c.c. 16-11-9-8-9-7

Da queste due esperienze risulta che nel rene la soluzione equimolecolare di acetato potassico produce un restringimento dei vasi come il rapporto 10 : 3.75, nei vasi periferici come 10 : 0.89.

Esperienza XIX.

Gatto ucciso per dissanguamento alle ore 8.50. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg 84. Temperatura ambiente 21°C. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione NaCl 0,75 %	Soluzione KNO_3, 1,296 %
Ore 9.18	
c.c. 8,5-8,5-8,5-8,5-9	Ore 9.23
	goccie 4-3-4
Ore 9.40	
c.c. 7,5-8-8-8-8,5	Ore 9.50
	goccie 3-2-2
Ore 9.57	
c.c. 6,5-7-7-7-7	Ore 10.4
	goccie 3-3-2
Ore 10.22	
c.c. 5,5-5-4,5-4,5	Ore 10.34
	goccie 5-5-6-6-6-7
Ore 10,55	
c.c. 5,5-5,5-5,5-5,5-5,5	Ore 11.4
	goccie 7-7-8-12-12

Il passaggio della soluzione isotonica di nitrato potassico cagiana un restringimento dei vasi corrispondente al rapporto 10 : 0.36.

Esperienza XX.

Gatto ucciso per dissanguamento alle ore 16.25. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg 100. Temperatura ambiente 22°C. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione di NaCl 0.75 %	Soluzione KCl, 0,956 %
Ore 17.10	
c.c. 10-10-10-10-10	Ore 17.15
	goccie 15-15-12-10-9
Ore 17.30	
c.c. 7-8-8-8,5-9-9	Ore 17.40
	goccie 30-22-10-10

Esperienza XXI.

Stesso animale, stesso arto.

Soluzione NaCl 0,75 %	Soluzione fisiologica, più soluzione equimolecolare KCl in parti eguali
Ore 17.53	
c.c. 10-10,5-11-12-12	Ore 18
	c. c. 7,5-6,5-4,5-4,5
Ore 18.15	
c.c. 11-11-11-11,5-11,5	Ore 18.23
	c.c. 5,5-5-5-4-4
Ore 18.34	
c.c. 6-6-6,5-6,5-7	

Il passaggio della soluzione isotonica di cloruro potassico è segnato da un restringimento dei vasi corrispondente al rapporto 10 : 0,70.

La soluzione fisiologica addizionata a parti eguali di soluzione equimolecolare di KCl produce un restringimento dei vasi eguale al rapporto 10 : 3,75.

Esperienza XXII.

Cane ucciso per dissanguamento alle ore 9.59. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione in mm. Hg. 100. Temperatura ambiente 23°C. In 30″ escono dalla vena.

Soluzione NaCl 0,75 %	Soluzione fisiologica contenente il 15 % di soluzione equimolecolare di KCl
Ore 10.45 c.c. 12-12,5-13-13-13	Ore 10.54 c.c. 10-9-8-7,5-7,5
Ore 11.14 c.c. 8,5-8,5-8,7-8,7-9	Ore 11.22 c.c. 7-7-7-7-7
Ore 11.28 c.c 8,5-8,5-8,5-8,5-8	Ore 11.34 c.c. 6,5-6,5-6,5-6-6

Il passagio della soluzione potassica produce un restringimento dei vasi corrispondente al rapporto 10 : 5,76.

Esperienza XXIII.

Gatto ucciso per dissanguamento alle ore 9.40.

Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg. 96. Temperatura ambiente 24°C, In 30'' escono dalla vena.

Soluzione fisiologica NaCl	Soluzione fisiologica contenente il 7 % di soluzione equimolecolare di KCl
Ore 10.40 c.c. 9-9-9-9-9	Ore 10.45 c.c. 7,5-7-7-7-7
Ore 11.9 c.c. 7,5-7,5-7,5-8-7,5	Ore 11.16 c.c. 6,5-6-6,5-6,5-6,5
Ore 11,28 c.c. 7,5-7,5-8-7,5	Ore 11.35 c.c. 7-7-7-7

Esperienza XXIV.

Stesso animale, stesso arto.

Soluzione fisiologica NaCl	Soluzione fisiologica contenente il 30 % di soluzione equimolecolare di KCl
Ore 11.44 c.c. 8-8-8-8-8	Ore 11.49 c.c. 7-7-7-7-7
Ore 11.53 c.c. 8-8,5-8,5-8-8	Ore 11.59 c.c. 6,5-7-7-6,5-7

Nella prima di queste due esperienze al passaggio della soluzione potassica si ha un restringimento dei vasi corrispondente a 10 : 7,77; nella seconda come il rapporto 10 : 7,64.

Esperienza XXV.

Cane ucciso per dissanguamento alle ore 15.50.

Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione in mm. di Hg. 80. Temperatura ambiente 24°C. In 30'' escono dalla vena.

Soluzione fisiologica NaCl	Soluzione fisiologica contenente il 15 % di soluzione equimoleculare di KCl
Ore 16.25 c.c. 5-5-5-5-5	Ore 16.39 c.c. 4,5-4-4-4-3
Ore 16.58 c.c. 10-10-10-10-10	Ore 17.10 c.c. 8-8-8-7,5-7-7
Ore 17.19 c.c. 8-8,5-9-9-9	Ore 17.38 c.c. 8,5-8-7-7-6,5

La vaso-costrizione prodotta dalla soluzione potassica corrisponde al rapporto 10 : 6.

Bastano poche parole per riassumere i risultati ottenuti in questa seconda serie di esperienze.

In ogni caso, qualunque sia stato il sale di potassio adoperato, si ottenne uno spiccato restringimento vasale.

In 5 esperienze provai le soluzioni di K_2CO_3, $C_2H_3O.OK$, KNO_3, KCl isotoniche alla soluzione fisiologica di NaCl, sui vasi renali e degli arti; il restringimento ottenuto oscillò da 10 : 3.75 a 10 : 0,36. Devo però notare che se avessi protratto più a lungo il passaggio della soluzione potassica, sarei ogni volta arrivato ad una costrizione vasale così forte da permettere la fuoruscita dalla vena di sole poche goccie per minuto, come avvenne nell'esperienza XIX; se non lo feci fu unicamente per non ostacolare di troppo il ristabilirsi delle normali condizioni. Nelle altre 5 esperienze provai gli effetti della soluzione equimolecolare di KCl aggiunta alla soluzione di NaCl nelle proporzioni del 50 %, 30 %, 15 %, 7 %. Anche in questo caso ebbi una costrizione sia dei vasi renali, che di quelli degli arti, variante tra il rapporto 10 : 7.77 e 10 : 3.75.

La soluzione di NaCl valse sempre a distruggere gli effetti della soluzione potassica, anzi in 3 esperienze, (XIV, XVI, XXV) ottenni una vera dilatazione rispetto alla ampiezza primitiva dei vasi.

Il restringimento vasale osservato mi sembra sia da attribuirsi esclusivamente ad una speciale azione esercitata dal Potassio sulle fibro-cellule muscolari dei vasi isolati. Infatti, come A. STEFANI e VASOIN(1) affermarono

(1) A. STEFANI e B. VASOIN: *Azione locale della stricnina sui vasi sanguigni*. Atti del R. Istituto veneto, 1901-02, tomo LXI, parte II.

a proposito della stricnina, l'origine nervosa del tono dei vasi isolati degli animali a sangue caldo, si deve escludere perchè i centri nervosi non sopravvivono che qualche minuto alla morte dell'animale, mentre nel nostro caso la vasocostrizione si ottenne anche due ore e mezzo dopo la morte del gatto su cui si esperimentò.

Gli stessi A. A. fanno osservare che il fenomeno non può riferirsi alla sopravvivenza dei gangli periferici vasali, perchè, mentre non abbiamo fatti diretti che la dimostrino, la ineccitabilità constatata in altri territorii nervosi la farebbero escludere a priori.

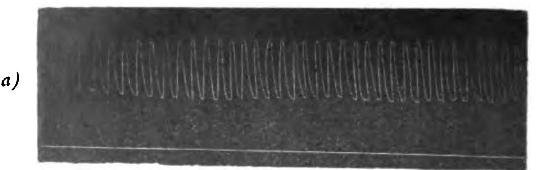
Si tratta adunque solo d'un'azione eccitante esercitata localmente dal K sulla musculatura dei vasi muscolocutanei e viscerali.

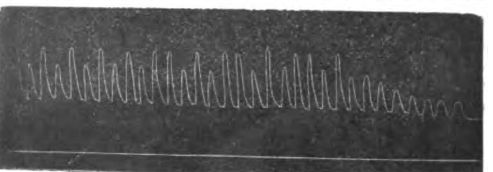
Da ciò non si può arguire in modo sicuro quale influenza il K abbia nell'animale vivente, poichè, se i lavori di varii autori dimostrano che iniezioni di sali potassici cagionano un aumento della pressione sanguigna, è anche noto che molteplici fattori possono agire sulle sue variazioni e che, ad esempio, alcuni farmaci, influenzano il centro vasomotorio in modo opposto dei muscoli vasali(1). Io credo però che quanto potei dimostrare nelle mie esperienze (vasocostrizone e aumento della funzione cardiaca per azione di piccole dosi di K) non sia privo d'importanza a questo riguardo. Dalle ricerche di ROSENBERG risulta che nel cane, quando il sale potassico iniettato raggiunga una dose elevata, la pressione sanguigna diminuisce ed il cuore manifesta sintomi di paralisi; questo fatto starebbe in relazione coll'arresto in diastole da me notato per influenza di dosi forti di K applicate localmente sul cuore dei batraci.

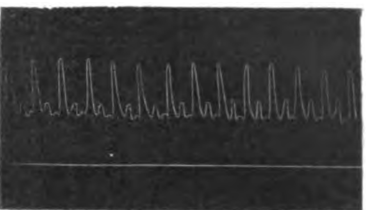
---

(1) A. CAVAZZANI. (*Dell'azione dell'urea sulle pareti dei vasi, e sui centri vasomotori*. Archiv. per le scienze mediche. Vol. XV, 1891, nº 21) vide che l'urea fatta circolare nell'animale morto dilata in modo diverso i vasi dei vari organi, la massima dilatazione avviene nei vasi renali. Iniettando l'urea nel sangue di un animale profondamente curarizzato, nello stesso tempo che aumenta la pressione generale, i vasi sottoposti alla circolazione artificiale si restringono. L'intensità di questo restringimento è indipendente dalla dose dell'urea, la sua durata è variabile, ma sempre maggiore della durata dell'aumento di pressione sanguigna, e sta in rapporto colla quantità dell'urea iniettata nel circolo.

TAVOLA I[a].

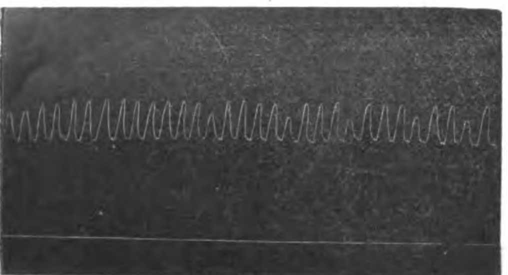
a) 

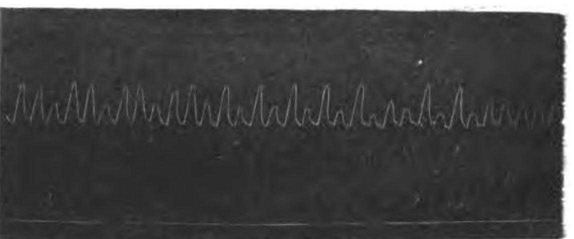
b) 

c) 

Esperienza II. — *a)* tracciato normale; *b)* soluzione carbonato potassico 1 % (il cuore dopo una prima applicazione incomincia a rimettersi, una nuova applicazione lo conduce velocemente alla paralisi; *c)* soluzione fisiologica.

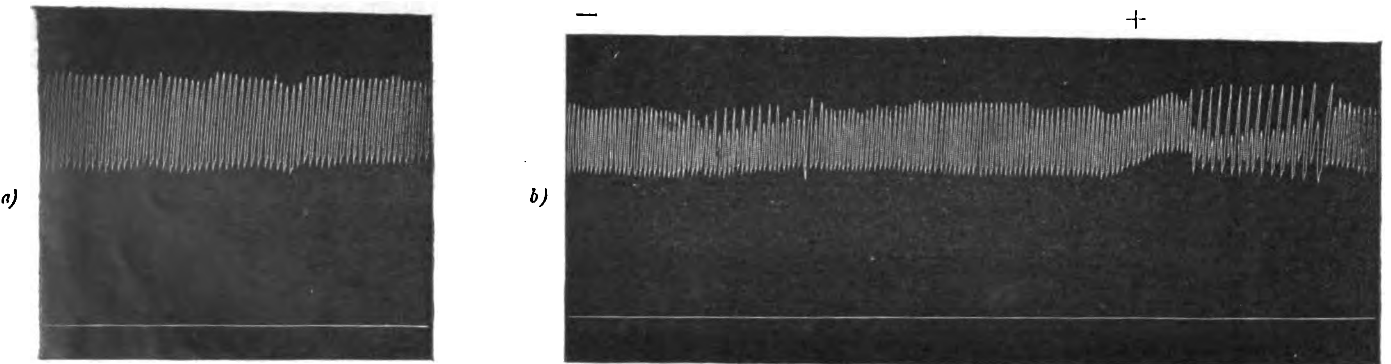
TAVOLA II[a].





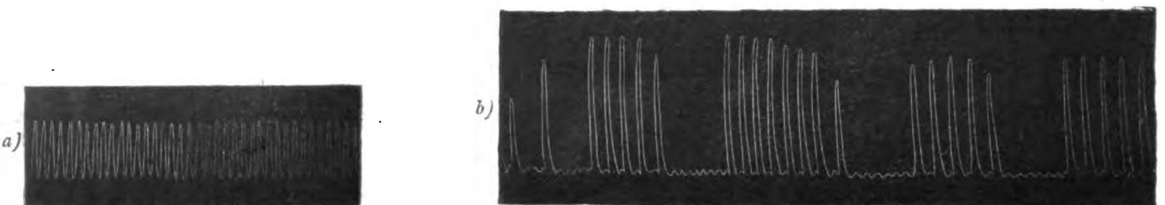
Esperienza III. — Per influenza della soluzione di solfato potassico all'1 % si formano dei gruppi costituiti da un numero di pulsazioni sempre minore, divisi da una contrazione poco elevata.

TAVOLA IIIª.



Esperienza VII. — *a)* tracciato normale; *b)* in — soluzione nitrato potassico 1 %; in + soluzione fisiologica.

TAVOLA IVª.



Esperienza XV. — *a)* tracciato normale; *b)* Paralizzato il cuore con soluzione di acetato potassico 1 %, si applica la soluzione fisiologica si ottengono contrazioni molto elevate, dapprima irregolarmente separate da intervalli di riposo, poi riunite a gruppi.

Aus dem Institute für Pharmakologie und physiol. Chemie zu Rostock.
Dir. Prof. Kobert.

Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha.

II. Teil. Ueber die Ipecacuanhasäure.

von

Dr. med. TOKUYE KIMURA
aus Japan.

I. Einleitung.

Einem gewissenhaften Kliniker muss es immer peinlich sein, ohne rationelle Grundsätze eine Arznei gegen eine Krankheit zu verordnen. Trotz der Fortschritte der medicinischen Kenntnisse, mussten wir leider bis jetzt die Ipecacuanha gegen Dysenterie und Diarrhöe, ohne die Zusammensetzung und Wirkungsweise des Mittels genauer zu kennen, anwenden. Das nachstehende soll mit zur Klärung der Ipecacuanhafrage dienen. Es dürfte zunächst nicht uninteressant sein, etwas über die Geschichte der Ipecacuanha und besonders über ihre Einführung in die Therapie zu erfahren.

Der Name(1) « Ipecacuanha » stammt nach Schleiden aus dem portugiesischen i (klein), pe (Am Wege), Caa (Pflanze, Kraut), Goene (brecherregend); er bedeutet also : eine kleine am Wege wachsende brecherregende Pflanze. Nach Hilaire ist die Benennung von den indischen Worten Ipe (Rinde), coa (Pflanze) cua (wohlriechend), und nha (strahlig) abzuleiten. Sie ist eine Pflanze, welche in den schattigen,

(1) Köhler : Medizinal Pflanze. Bd. I, 1887, p. 606—609; Reich : *Die Ipecacuanha.* Preisschrift, Jena, 1863, p. 13; Alfred Stille & John M. Maish : National Dispensatory, 1879.

feuchten Wäldern und Thälern Südamerikas zwischen 8° und 20° Breite (MARTIUS), bis zu 22° (BERG) und auf den Bergen von San Lucar in Neu-Granada (HUMBOLDT und BONPLAND) einheimisch ist.

Nach FRANCIS RANSOM (1) wurde die Ipecacuanha erst im Jahre 1866 nach Westindien verpflanzt.

Ihre erste Beschreibung stammt aus dem Ende des 16. Jahrhunderts und ist von dem Mönch MICHAEL TRESTRUM oder TRISTRAM geschrieben. Er spricht von ihr als Igpecaya oder Pigaya und die Sammler dieser Wurzel nennt er Poaya.

Von WILH. PISO und GEORG MARCGRAVE (2) haben wir noch genauere Angaben. Die erste wissenschaftliche Beschreibung stammt von GOMEZ. Mit dem zunehmenden ärztlichen Gebrauche wurde unsere Droge und die Unterscheidungsmerkmale von andern ähnlichen Drogen von vielen Autoren, besonders von A. TSCHIRCH und FRANZ LÜDTKE (3), genau geschildert. Im Jahre 1672 hat der Arzt LE GRES diese Droge zuerst in die Hände eines Apothekers in Paris gegeben. Im Jahre 1680 wurde sie aufs neue von dem Kaufmann GARNIER oder GRENIER nach Paris gebracht, blieb aber von den Klinikern vollständig unbeachtet. Erst im Jahre 1686 wurde sie von dem aus Holland stammenden Schüler AFFORTY's, dem Studenten JEAN HELVETIUS als wertvolles Mittel gegen Dysenterie erkannt.

Seitdem hörten wir wohl vom Kliniker zahlreiche Berichte über die günstigen Erfolge dieses Mittels gegen Dysenterie, es fehlte aber bis jetzt jede wissenschaftliche Begründung. Ueber die Alkaloide in dieser Droge liegen jetzt in der Litteratur so reichliche Arbeiten vor, dass es nicht möglich ist auch nur die Namen aller Autoren aufzuzählen.

Bis jetzt wurden *drei Alkaloide* in der Ipecacuanha gefunden, diese sind : *Emetin, Cephaëlin* und *Psychotrin*. Nach der pharmakologischen Untersuchung besteht kein Zweifel, dass die expectorierende Wirkung der Ipecacuanha auf den Alkaloiden beruht, und dass diese Alkaloide gegen Darmleiden geradezu schädlich wirken. Wenn alle positiven Resultate der Anwendung der Ipecacuanha gegen Dysenterie und sonstige Darmleiden nicht eine Täuschung sind, *muss man annehmen, dass die Ipecacuanha ausser ihren Alkaloiden noch eine andere aktive Substanz enthält*. Diese muss in grossen

(1) Pharm. Record, 1887, p. 373.

(2) GUILELMI PISONIS : *de medicina Brasiliensi* et GEORGII MARCGRAVI DE LIEBSTADT : *historiae verum nationalium Brasiliae*, libros octo, edidit Joan de Laet. Antverpiae, 1648 et 1658.

(3) A. TSCHIRCH und FRANZ LÜDTKE : *Ueber Ipecacuanha*. Arch. d. Pharm., XXVI. Bd., 10. Heft.

Dosen verabfolgt werden um zu wirken. Dadurch kommt der Arzt natürlich in Verlegenheit. Wenn man nämlich eine grosse Dosis von Ipecacuanha per os verabreicht, entsteht bei dem Kranken infolge der grossen darin enthaltenen Alkaloiddosen Erbrechen; man kann also den Zweck ruhrwidrig zu wirken bei dieser Art der Verordnung gar nicht erzielen. Man muss vielmehr die Alkaloide irgendwie beseitigen. Dies ist der Fall bei dem von den Alkaloiden ganz befreiten Pulvis Radicis Ipecacuanhae deemetinisatae von MERCK, welches als Hauptbestandteile nur noch Stärke und Ipecacuanhasäure enthält. Auf Grund der Thatsache, dass dieses neue Präparat viel wirksamer ist als die alkaloidhaltige Ipecacuanha, scheint der Schluss berechtigt oder wenigstens wahrscheinlich zu sein, dass die Ipecacuanhasäure gegen Dysenterie und Diarrhöe der wirksame Bestandteil ist. Freilich müssen wir eine ziemlich grosse Dosis als Pulver oder als Dekokt 10 : 200 anwenden, was leider immerhin noch sehr viel kostet, da die ausgezogene Ipecacuanha nicht etwa wesentlich billiger, sondern teurer ist als die nicht ausgezogene.

Ueber diese Säure giebt es leider ausser einigen chemischen Arbeiten fast keine Litteratur. Es ist daher die Frage, ob diese kostbare Säure in die Therapie der Dysenterie und Diarrhöe eventuell in noch reinerer Form als die Radix deemetinisata sie bietet, eingeführt zu werden verdient, eine noch offene.

Ebenso wissen wir über die Wirkung der Ipecacuanhasäure auf Tiere zur Zeit, abgesehen von den Versuchen WILD's, noch garnichts.

Um diese Fragen zu lösen ist es sehr zweckmässig, als Ausgangsmaterial der Untersuchung Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae zu nehmen. Daher bin ich ebenfalls von diesem ausgegangen.

II. Chemisches.

1. DARSTELLUNGSMETHODEN.

Ueber die Darstellung dieser Säure findet man in der Litteratur nur eine Angabe, welche von WILLIGK (1) angegeben worden ist. Danach wird die gepulverte Wurzel mit Alkohol von 0,840 ausgekocht, die filtrirte Flüssigkeit mit dreibasisch essigsaurem Bleioxyd ausgefällt, der Niederschlag mit Alkohol von 0,830 ausgewaschen und in verdünnter Essigsäure gelöst. Das phosphorsaure Bleioxyd bleibt bei diesem Verfahren ungelöst zurück. Die Essigsäurelösung wurde wiederum mit dreibasisch essigsaurem Bleioxyd versetzt und der Niederschlag nach dem Auswaschen mit Alkohol

(1) WILLIGK : *Ueber Ipecacuanhasäure.* Journ. f. pract. Chemie, 1850, p. 424.

von 95 % mit Aether angerührt, durch Schwefelwasserstoff zersetzt und vom Schwefelblei abfiltrirt. Die abfiltrirte Flüssigkeit wurde im Wasserbade in einem Strome von trockner Kohlensäure eingedampft, bis der Aether verflüchtigt war. Der Rückstand wurde mit Wasser vermischt, filtrirt, um ausgeschiedenes Fett zu entfernen, und hierauf mit Thierkohle digerirt; die von der Kohle abfiltrirte Flüssigkeit von röthlichbrauner Farbe wurde im Wasserbade in einem Strome von trockner Kohlensäure zur Trockne eingedampft.

Ich habe verschiedene Methoden versucht, um diese Säure darzustellen und bespreche diese Methoden einzeln.

I. Das von E. MERCK bezogene Pulver der Radix Ipecacuanhae deemetinisatae, welches garantirt alkaloidfrei ist, wurde im SOXHLET'schen Apparate mit starkem Alkohol ausgekocht, und die so gewonnene alkoholische Lösung probeweise erst mit Bleiacetat versetzt und filtrirt. Der Niederschlag wurde mit etwas Alkohol nachgewaschen, der Filterrückstand mit wenig Wasser verrührt, dann mit Schwefelwasserstoff entbleit und filtrirt. Dieses Filtrat wurde im Wasserbade bis zur Trockne verdunstet. Der Rückstand zeigt alle Reaktionen auf Ipecacuanhasäure. Das Filtrat des Bleiacetatniederschlags wurde mit Bleiessig ausgefällt. Der Niederschlag wurde auf dieselbe Weise wie der Bleiacetatniederschlag behandelt. Der nach der Zerlegung gewonnene Verdunstungsrückstand war viel geringer als der, welcher aus dem Bleiacetatniederschlag gewonnen worden war. In Bezug auf Reaktionen war der erstere identisch mit dem letzteren.

REICH(1) wandte dasselbe Verfahren an und beschreibt es mit folgenden Worten :

Zur Darstellung der Ipecacuanhasäure und des Emetins wurde die grobgepulverte Wurzel mehrere Male mit Alkohol bei Digestionswärme ausgezogen und die filtrirten Auszüge mit Bleizucker und Bleiessig fractionirt gefällt.

Diese Niederschläge wurden unter Wasser mittelst Schwefelwasserstoffgas zersetzt, das Schwefelblei abfiltrirt und die Filtrate vorsichtig verdunstet. Die hinterbliebene, röthliche, amorphe, sehr hygroskopische, saure Masse, aus dem Bleizuckerniederschlag erhalten, schmeckte mehr bitter als sauer, die aus dem Bleiessigniederschlage gewonnene besass stark sauern Geschmack. Sonst reagierten beide Säuren ähnlich : Eisenoxydsalze wurden grün, Bleisalze weiss (die aus dem Bleizuckerniederschlage wurde durch Bleizucker, die aus dem Bleiessigniederschlage nur durch Bleiessig) gefällt.

Nach meiner Untersuchung, hat die Bleiverbindung der Ipecacuanhasäure Eigenschaften, welche REICH gar nicht bemerkt hat. Diese Säure

(1) REICH : *Die Ipecacuanha*. Preisschrift. Jena, 1863, p 33.

wird in alkoholischer Lösung sowohl von Bleizucker als von Bleiessig gefällt, und die beiden Niederschläge werden im Ueberschuss der Fällungsmittel wieder gelöst.

Die Hervorrufung einer Fällung in wässeriger Ipecacuanhasäurelösung geschieht durch Bleizucker nur, falls das die Ipecacuanhasäure enthaltende Dekokt nicht sauer reagiert und concentriert ist. Der so gewonnene Niederschlag löst sich im Ueberschuss der Bleizuckerlösung. Bleiessig fällt die Ipecacuanhasäure in wässeriger Lösung, auch wenn sie verdünnt ist; ein Ueberschuss des Fällungsmittels löst den Niederschlag aber nicht wieder auf.

Beide Niederschläge, d. h. der durch Bleizucker und der durch Bleiessig bewirkte, bleiben beim Erwärmen ungelöst.

Diese Eigenschaften der Bleiverbindung der Ipecacuanhasäure sind für die Darstellung der Ipecacuanhasäure sehr wichtig. Wenn man also aus dem alkoholischen Auszuge mit Bleiessig die Ipecacuanhasäure ausfällen will, muss man mit grosser Vorsicht das Fällungsmittel zusetzen, weil sonst der entstandene Niederschlag sich wieder löst.

Die aus beiden Bleisalzen gewonnenen Substanzen sind in Geschmack, in Reaktionen, im Verhalten zu verschiedenen Reagenzien ganz gleich, während Reich sie als etwas verschieden betrachtete.

II. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae wurde zuerst mit Aether extrahirt. Das damit gewonnene Extrakt wurde im Wasserbade zur Trockne verdunstet, in Wasser gelöst und filtrirt.

Der im Wasser lösliche Theil, welcher nach Cripps und Whitby (1) zum Catechin oder Quercitrin in naher Beziehung steht, ist ganz gering. Diese Substanz zeigt die Reactionen der Ipecacuanhasäure, und sie ist thatsächlich nichts anderes als ein kleiner Theil der Ipecacuanhasäure, weil diese Säure in Aether ein wenig löslich ist.

Der mit Aether extrahirte Rückstand wurde mit Isobutylalkohol im Wasserbade verdunstet, und in Wasser gelöst. Die wässerige Lösung wurde mit Bleiessig versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde in Wasser verrührt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt und filtrirt. Das Filtrat wurde verdunstet und in Wasser gelöst. Der im Wasser lösliche Teil zeigt alle Reactionen auf Ipecacuanhasäure. Verunreinigungen scheinen nicht beigemengt zu sein. Deshalb kann man mit dieser Methode auch reine Ipecacuanhasäure darstellen. Aber der hohe Siedepunkt des Isobutyl-

(1) Cripps and Whitby: *Report upon Ipecacuanha*. Yearbook of pharm. and Trans. of the Brit. pharm. conf. 1891, p. 387.

alkohols erschwert die Darstellung. Auch ist diese Methode mehr zeitraubend als die von mir modificirte Methode WILLIGK's.

III. Das von E. MERCK bezogene Pulver der Radix Ipecacuanhae deemetinisatae, welches garantirt alkaloidfrei ist, wird im SOHXLET'schen Apparate mit starkem Alkohol extrahirt; der Auszug mit Bleiessig vorsichtig gefällt, bis keine Fällung mehr entsteht. Der Niederschlag wird mit Alkohol ausgewaschen, in Wasser verrührt, dann durch Schwefelwasserstoff entbleit, hierauf von Schwefelwasserstoff durch Erhitzen befreit und im Wasserbade bis zur Trockne verdunstet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, filtrirt, dann durch Tierkohle gereinigt und getrocknet. Der so dargestellten Ipecacuanhasäure ist manchmal gährbarer Zucker beigemengt. Um diese Beimengung zu beseitigen, wird die Säure wieder in Alkohol gelöst, mit Bleiessig gefällt, und mit dem Niederschlag wird dieselbe Manipulation wiederholt. So behandelte Ipecacuanhasäure hat keine Beimengung von Zucker und keine Phosphorsäure. WILLIGK entfernte die letztere mittelst Essigsäure.

Den Niederschlag aus Bleiessig verrührte ich mit destileirtem Wasser und nicht mit Aether, weil die Ipecacuanhasäure im Aether schwer löslich ist, während WILLIGK Aether benutzte.

2. EIGENSCHAFTEN DER IPECACUANHASÄURE NACH DEN BISHERIGEN AUTOREN.

Die Ipecacuanhasäure ist von PELLETIER entdeckt und als Gallussäure beschrieben worden. Im Jahre 1850 stellte ERWIN WILLIGK diese Säure dar und untersuchte das chemische Verhalten etwas eingehender. Die Eigenschaften der von ihm dargestellten Ipecacuanhasäure sind folgende(1):

Die Ipecacuanhasäure ist eine amorphe rötlichbraune Masse von stark bitterem Geschmack; sie ist stark hygroskopisch, weshalb die Bestimmung ihres Wasserstoffgehaltes mit Schwierigkeiten verbunden ist; sie löst sich in Aether, leichter in Alkohol und Wasser. Die verdünnte wässerige Lösung giebt mit Bleizucker keine Fällung, mit dreibasisch essigsaurem Bleioxyd entsteht ein weisser ins Braune ziehender Niederschlag, der mit Leichtigkeit Sauerstoff aus der Luft anzieht und dabei dunkler gefärbt wird; ebenso wird dieselbe beim Wasserverlust dunkler, auch wenn das Trocknen bei Ausschluss des Sauerstoffes der Luft vor sich geht.

Eine Auflösung von Eisenoxydsalzen (Eisenchlorid) wird von einer Lösung der reinen Säure auch bei grosser Verdünnung grün gefärbt, bei Zusatz von Ammoniak entsteht eine violette Färbung, bei Ueberschuss derselben eine tintenschwarze Flüssigkeit, aus der sich ein schwarzbraun gefärbter Niederschlag absetzt. Silber- und Kupferoxydsalze werden durch die Säure reduciert, Kupferoxydsalze geben in der Säure keinen

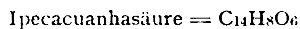
---

(1) WILLIGK: *Ueber Ipecacuanhasäure.* Journ. f. prakt. Chemie, 1850, p. 424.

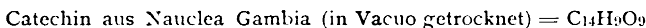
Niederschlag, bei Zusatz von Ammoniak entsteht jedoch eine schmutzig grünbraune Fällung. Wird eine Auflösung der reinen Säure mit Alkalien versetzt der Wirkung der Luft ausgesetzt, so tritt sehr bald eine dunkelschwarzbraune Färbung unter Absorption von Sauerstoff ein; diese Neigung, Sauerstoff aufzunehmen, kommt, allerdings in geringerem Grade, sowohl der reinen Säure als ihren Salzen zu.

Beim Erhitzen schmilzt die Säure, bläht sich auf, giebt einen durchdringenden Geruch nach Ameisensäure und hinterlässt eine blasige Kohle, die nur schwierig verbrennt. In concentrirter Schwefelsäure löst sie sich mit braunroter Farbe; durch Zusatz von Wasser wird ein Zersetzungsprodukt der Säure in grauen Flocken abgeschieden. Von Salpetersäure wird sie mit dunkelrothgelber Farbe gelöst; bei gelinder Erwärmung tritt eine lebhafte Gasentwickelung ein, während die Auflösung sich gelb färbt. Die Säure wurde bei einer Temperatur von 100°C getrocknet der Analyse unterworfen. Die Formel $C_{14}H_9O_7$ stellt das Hydrat der Säure vor, kann also auch $C_{14}H_8O_6 + HO$ geschrieben werden, wie sich aus der Analyse des Bleisalzes ergiebt. Die Analyse des Säurehydrates und der verschiedenen Bleiverbindungen bewiesen, dass die in der Ipecacuanha enthaltene Säure keine Gallussäure, sondern eine eigenthümliche neue Säure sei, deren Zusammensetzung durch die Formel $C_{14}H_8O_6 + HO$ ausgedrückt wird. Durch diese Zusammensetzung, sowie durch einige Reaktionen z. B. mit Eisenoxydsalzen, steht sie in nahem Zusammenhange mit der Kaffeegerbsäure, deren Vorkommen in mehreren Pflanzen aus der Familie der Rubiaceen, gen. Coffeacea, nämlich in dem Samen von Coffea arabica und der Wurzel von Chiococca racemosa nachgewiesen wird, sie unterscheidet sich von dieser Säure blos durch einen Mindergehalt von einem Aequivalent Sauerstoff.

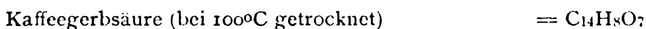

Kaffeegerbsäure $= C_{14}H_8O_7$


Ipecacuanhasäure $= C_{14}H_8O_6$

Durch die Entdeckung dieser Säure ist die Reihe jener Säuren, die in verschiedenen Pflanzen aus der Familie der Rubiaceen gefunden werden, durch ein Glied vermehrt, wie folgende Formeln zeigen:


Catechin aus Nauclea Gambia (in Vacuo getrocknet) $= C_{14}H_9O_9$


Chinasäure (in ihrem Bleisalze) $= C_{14}H_8O_8$


Kaffeegerbsäure (bei 100°C getrocknet) $= C_{14}H_8O_7$


Ipecacuanhasäure (Wasserfrei) $= C_{14}H_8O_6$

Im Jahre 1863 studirte REICH diese Säure wieder, und der vom ihm gefundenen einen Thatsache, welche ich schon erwähnte, fügte er weiter noch hinzu.

Leimlösung gab keine Fällung, ebensowenig Kalkwasser. Eine Quantität der bitterschmeckenden Ipecacuanhasäure wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, die dunkelbraunrote Lösung in einer Retorte mit Vorlage unter einem Wasserstoffgasstrome im Sandbade erhitzt. Nach 1/2stündigem Kochen wurde erkalten lassen, die in der Retorte zurückgebliebene Substanz war nicht mehr hygroskopisch, sondern bildete eine dem Chinaroth ähnliche braunrote glänzende Masse von nur schwach bitterm Geschmack, zwischen den Zähnen klebend, in kaltem Wasser unlöslich, sehr wenig löslich in heissem Wasser, leicht und mit braunroter Farbe löslich in Alkohol. Das Destillat enthielt nur Alkohol.

Die von dem braunroten Spaltungsprodukt abfiltrirte saure Flüssigkeit enthielt gährungsfähigen Zucker. Sie wurde mit Kohlensaurem Bleioxyd neutralisirt, eingedunstet, und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen. Der Alkohol wurde verdampft und hinterliess einen in Wasser ziemlich leicht löslichen Rückstand. Diese Lösung schmeckte nur schwach süss, noch etwas bitter und säuerlich, reducirte aber das Kupferoxydhydrat bei Gegenwart von freiem Kali kräftig zu Kupferoxydul und lieferte mit reiner Bierhefe und Wasser hingestellt eine gut vorschreitende Gährung, bei welcher reichlich Kohlensäuregas sich entwickelte, das über Quecksilber aufgefangen von Kalilauge absorbirt wurde.

Die Gährungsflüssigkeit wurde einer Destillation unterworfen.

Das Destillat zeigte ein specifisches Gewicht von 0,9945 des Weingeistes bei 26°C, wenn Wasser von + 4°C = 1,0 angenommen wird; also nahezu Weingeist von 2 Volumprocent Alkoholgehalt. Aus diesem Weingeist wurde auch durch Platinschwarz Essigsäure gebildet.

Es wurde sonach die bittere Ipecacuanhasäure durch Kochen mit verdünnter Salzsäure unter einem Wasserstoffgasstrome in einen noch nicht näher untersuchten braunroten Körper und in Zucker gespalten.

Die bittere Ipecacuanhasäure ist ein Glycosid, was WILLIGK übersehen hat. Der bei der Kochung der Säure mit Salzsäure gebildete Zucker konnte nicht aus Gummi stammen, da solche nicht in den alkoholischen Auszug der Ipecacuanha übergeht. Ipecacuanha enthielt 7,94 % Ipecacuanhasäure.

CRIPPS & WHITBY(1) berichten uns in ihrem « Report upon Ipecacuanha » über diese Säure als Tannin, und nach ihnen ist wahrscheinlich diese dem Aetherextract in geringer Menge beigemischte Substanz Quercitrin oder Catechin.

E. MERCK(2) hat diese Säure als Gerbsäure bezeichnet. Im Jahre 1895 beschäftigten PAUL & COWNLY(3) sich mit dieser Säure und äusserten ihre Ansicht wie folgt :

WILLIGK hielt dieselbe für einen dem Tannin ähnlichen Körper und gab ihr die Formel $C_{14}H_{18}O_7$. Man erhält sie durch Fällung eines alkoholischen Extractes mittels Bleiessig, Auswaschen des Niederschlages mit starkem Alkohol, Zersetzen durch Schwefelsäure und Eindampfen des klaren alkoholischen Filtrates als rotbraune, amorphe, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Masse von bitterem Geschmack ohne brecherregende Wirkung bei Dosen von 0,2—0,3 gr. Nach dem Kochen mit Säure reducirt der Körper FEHLING'sche Lösung. Auch diese Ipecacuanhasäure ist eine Substanz ohne konstante Zusammensetzung. Beim Lösen in Alkohol bleiben 5 % als unlöslich zurück. Die Lösung giebt beim Vermischen mit trockenem Aether einen weissen, ungefähr 20 % der Masse entsprechenden Niederschlag, welcher sich am Lichte dunkel färbt und

(1) CRIPPS and WHITBY : *Report upon Ipecacuanha.* Yearbook of pharm. and Trans. of the Brit. pharm. conf., 1891, p. 387.

(2) E. MERCK : *Verzeichnis sämmtlicher Präparate, etc.*, 1897.

(3) PAUL et COWNLY : Pharm. Jahresbericht, 1895, p. 163.

manche Aehnlichkeit mit Saponin zeigt. Die abfiltrirte Alkohol-Aetherlösung gab beim Verdunsten einen in Wasser löslichen Rückstand, dessen Lösung durch Eisenchlorid dunkelgrün gefärbt wurde. Diese wässerige Lösung schäumte beim Schütteln nicht, reducirte aber nach dem Kochen ebenfalls FEHLING'sche Lösung.

In den Lehrbüchern (1) findet man von dieser Säure eine sehr mangelhafte Beschreibung und darin ist diese Säure als Gallussäure, oder als Gerbsäure, oder als Glycosid angegeben.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EIGENSCHAFTEN DER IPECACUANHASÄURE.

Ehe ich die verschiedenen Reaktionen der Ipecacuanhasäure erwähne, möchte ich nochmals betonen, dass ich bei allen meinen Versuchen nur die von E. MERCK bezogene, von Alkaloid befreite Droge, welche als Radix Ipecacuanhae deemetinisatae bezeichnet wird, zur Anwendung brachte, und dass die nach meiner Methode gereinigte Ipecacuanhasäure keinen Stickstoff, keine anorganische Substanz, wie Schwefel, Phosphor, und keinen Zucker enthält.

Ipecacuanhasäure ist eine braune, sehr bittere, hygroskopische, sauer reagierende (schwächer als Kohlensäure), amorphe Masse. Sie löst sich leicht in warmem Wasser, in Alkohol und in Isobutylalkohol, aber schwer in kaltem Wasser, sehr wenig in Aether, und in Chloroform gar nicht. Beim Erhitzen bläht sie sich auf und bildet eine in Wasser und in Alkohol unlösliche braune Masse, die sich in Ammoniak und in concentrierter Schwefelsäure löst.

Ipecacuanhasäure riecht eigenthümlich. Sie löst sich in concentrierter Schwefelsäure mit dunkelbrauner Farbe; bei Zusatz von Wasser wird eine graue flockige Substanz abgeschieden. In Ammoniak löst die Ipecacuanhasäure sich mit mehr dunkelbraungelber.

In concentrierter Salpetersäure löst sie sich mit braungelber Farbe und beim Erwärmen dieser Lösung entsteht keine Gasentwickelung wie WILLIGK annimmt.

Die wichtigsten *Reaktionen* der von mir dargestellten wässerigen Ipecacuanhasäurelösung sind folgende :

---

(1) WOOD, REININGTON & SADTLER : United States dispensatory, 1889; E. SCHMIDT : Ausführliches Lehrbuch der pharmaceutischen Chemie, 1901, p. 1317; NOTHNAGEL und RASBACH : Handbuch der Arzneimittellehre, 1884, p. 722; FLÜCKIGER : Pharmakognosie des Pflanzenreiches, 1883, p. 393; HERMANN v. FEHLING : Neues Handwörterbuch der Chemie, Bd. III, p. 803; LADENBURG : Handwörterbuch der Chemie, 1890, Bd. VIII, p. 483; BEILSTEIN : Organische Chemie, 1896, III. Aufl., Bd. II, p. 2046.

Eisenchlorid giebt eine grüne Alizarintintenfärbung; beim Zusatz von Ammoniak oder gesättigtem Barytwasser entsteht eine violette bis tintenschwarze Färbung, aus der sich ein schwarzbraun gefärbter Niederschlag absetzt. Wenn diese verfärbte Flüssigkeit sofort mit verdünnter Salzsäure angesäuert wird, dann kehrt die grüne Färbung wieder zurück.

Diese Reaktion ist sehr empfindlich. Wenn diese Säure in Harn abgeschieden wird, kann man besonders mit dieser Reaktion sie sofort nachweisen; mit anderen Reaktionen ist der Nachweis dieser Säure in Harn manchmal sehr schwer, weil der normale Harn der Tiere immer etwas reducirend wirkt, namentlich wenn er vorher mit Säure gekocht worden ist.

Goldchlorid wird durch Ipecacuanhasäure reducirt; mit *Silbernitrat* tritt auch Reduktion ein, aber erst beim Kochen.

Fehling'sche Lösung wird erst beim Kochen reducirt. Hatte man aber vorher die Ipecacuanhasäure zerkocht, so wird FEHLING'sche Lösung leicht reducirt. Fügt man zur Lösung von Kaliumpermanganat die Ipecacuanhasäure, so entsteht gleich Entfärbung. Setzt man der Ipecacuanhasäure eine Lösung von *Jodsäure* und dann *Stärkekleister* zu, so tritt durch Reduktion Zersetzung von Jodsäure ein und die ganze Lösung wird allmählich blau gefärbt; auf *Jodkaliumstärkekleister* hat die Ipecacuanhasäure jedoch keine färbende Wirkung.

Beim Erhitzen der Ipecacuanhasäure mit der Lösung von *Hydrargyrum bichloratum* wird sie leicht gelb verfärbt und nach Zusatz von Ammoniak tritt eine schwarzgraue Verfärbung ein.

Mit frisch bereiteter Lösung von *Ferricyankalium* und einem Tropfen *Eisenchlorid* wird die an sich braune Lösung durch Reduktion blau.

In *Gelatinlösung*, in *Agaragarlösung* und in *Blutlösung* erzeugt die Ipecacuanhasäure gar keine Fällung.

Baryumchlorid giebt keinen Niederschlag.

Millon's Reagens giebt auch beim Kochen keine röthliche Färbung.

Phosphorwolframsäure giebt mit concentrierter Ipecacuanhasäurelösung bei Gegenwart von Salzsäure einen flockigen, weissen Niederschlag; wenn die Lösung nicht concentriert ist, entsteht kein Niederschlag, sondern schwach violette Verfärbung (Reduktion).

Phosphormolybdänsäure erzeugt in gewisser Concentration nach Zusatz von Salzsäure einen braunroten Niederschlag.

Silicowolframsäure giebt nur in concentrierter Lösung einen flockigen Niederschlag.

Kalium-Wismutjodid, *Kalium-Quecksilberjodid* und *essigsaures Quecksilberoxyd* geben feine Niederschläge.

Kalium-Cadmiumjodid erzeugt ohne Gegenwart von Salzsäure nur eine wolkige Trübung; setzt man jetzt Salzsäure zu, so folgt flockige Fällung.

Jodjodkaliumlösung giebt eine dicke, voluminöse, braune Fällung.

Mit *Bromwasser* kommt Häutchenbildung zu Stande, wenn die Lösung unserer Säure sehr concentriert ist.

Concentrierte Kochsalzlösung fällt die Ipecacuanhasäure aus ihrer Lösung aus, aber nicht quantitativ.

Gerbsäure fällt die Lösung der Ipecacuanhasäure, aber diese Fällung ist im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich. Ueber das Verhalten der Ipecacuanhasäure zu *Bleizucker* und *Bleiessig* habe ich schon im Kapitel der Darstellung gesprochen.

Kalium bichromatum und *Kalium monochromatum* geben keine Niederschläge, aber tiefe Verdunkelung der Lösung.

Weder mit gesättigtem *Barytwasser* noch mit *Kalkwasser* entsteht eine Fällung; aber tiefe Verdunkelung.

Esbach's Reagens giebt einen feinen weissen Niederschlag, aber nur in gewisser Concentration.

Essigsaures Thallium bewirkt keine Veränderung.

Auf *Hautpulver* hat die Ipecacuanhasäure gar keinen Einfluss.

Wenn man die Ipecacuanhasäure mit *concentrierter Salzsäure* am Rückflusskühler 50 Minuten im Wasserbade kocht, dann entsteht eine teilweise Zersetzung. Die so gewonnene Lösung wird abfiltrirt und mit kohlensaurem Natron neutralisiert. Die neutralisirte Flüssigkeit reagiert natürlich noch auf Ipecacuanhasäure; gleichzeitig giebt sie aber mit *Phenylhydrazin* und essigsaurem Natron schöne Phenylglukosazonkrystalle.

FRÖHDE's Reagens, MARQUIS' Reagens, ERDMANN's Reagens, MANDELIN's Reagens, SCHULZE's Reagens und MECKE's Reagens verhalten sich alle gegen Ipecacuanhasäure negativ, ebenso wie eisensulfathaltiger Eisessig und Eisensulfatschwefelsäure.

Folgender Versuch, um das *Zersetzungsproduct* der Säure kennen zu lernen, war vergebens.

Ipecacuanhasäure wurde mit einigen Tropfen *concentrierter Salpetersäure* behandelt, dann im Wasserbade zur Trockne verdunstet und eine Lösung des Rückstandes wurde einmal mit Wasser, einmal mit Alkohol versucht. Der Rückstand löste sich im Wasser vollständig, aber im Alkohol meist nicht. Die beiden Lösungen wurden mit Cyankalium und Ammoniak auf

Pikrinsäure, und mit Chlorcalcium auf Oxalsäure geprüft. Beide waren negativ.

Der wässerigen Ipecacuanhasäurelösung wurden mehrere Tropfen *concentrierte Schwefelsäure* zugesetzt, dann mit *Kaliumpermanganat* völlig entfärbt, und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherauszug wurde im Wasserbade verdunstet, und der dabei bleibende Rückstand wurde in Wasser vollständig wasserklar gelöst, mit Ammoniak alkalisch gemacht und diesem eine Lösung von Chlorcalcium zugesetzt; es entstand jedoch kein Niederschlag von oxalsaurem Kalk.

Mit *Kaliumpermanganat und Aetznatron* wurde derselbe Process ausgeführt, aber er war ebenso vergeblich.

In 3 proc. *Wasserstoffsuperoxyd* löst sich die Ipecacuanhasäure vollständig. Diese Lösung wurde mit kohlensaurem Natron neutralisirt und verdunstet. Die Ipecacuanhasäure war ganz unverändert geblieben.

Mit Kaliumhydrat wurde die Ipecacuanhasäure geschmolzen und das Produkt auf Phenolderivate geprüft, aber ebenfalls erfolglos.

Wie die Ipecacuanhasäure von der Kaffeegerbsäure und den anderen Gerbsäuren sich unterscheidet, kann man an nachstehender Tabelle nicht erkennen; aber es dürften nochmals die Hauptunterscheidungsmerkmale hier wiederholt werden :

1. In Gelatinlösung, in Agar-Agarlösung und in Blutlösung erzeugt Ipecacuanhasäure gar keine Fällung, während eine solche zu den wichtigsten Eigenschaften der Gerbsäuren gehört.

2. Hautpulver wird von der Ipecacuanhasäure gar nicht beeinflusst, dagegen bilden die Gerbsäuren mit demselben sogenanntes Leder.

3. Die mit Eisenchlorid erzeugte grüne Färbung der Ipecacuanhasäurelösung wird beim Zusatz von Ammoniak violett bis schwarz verfärbt, während die Färbung der Gerbsäuren sowie der Salicylsäure, welche durch Eisenchlorid entstanden ist, dabei sofort entfärbt wird.

Mit der Gallussäure hat die Ipecacuanhasäure die Aehnlichkeit, dass beide in Blutlösung, in Agar-Agarlösung und in Gelatinlösung keine Fällung erzeugen, aber sie unterscheiden sich dadurch, dass die Gallussäure in Bezug auf verschiedene Reagenzien sich ganz anders verhält, wie die Tabelle zeigt.

REAGENS	Eichengerbsäure	Quebrachogerbsäure	Myrobalanengerbsäure	Galläpfelgerbsäure	Gallussäure	Kaffeegerbsäure	Ipecacuanhasäure
Blut (Hund) 33 %	1 : 10000 deutliche Trübung	1 : 5000 deutlich 1 : 10000 kaum	1 : 5000 kaum 1 : 10000 nicht mehr	1 : 10000 sehr deutlich 1 : 20000 kaum	gar nicht	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 kaum	gar nicht
Gelatine (1 %)	1 : 4000 deutliche Trübung 1 : 5000 kaum	1 : 4000 kaum 1 : 5000 nicht mehr	1 : 1000 kaum	1 : 5000 deutlich 1 : 10000 kaum	gar nicht	1 : 20 deutlich 1 : 100 nicht mehr	gar nicht
Eisenchlorid	1 : 1000 tiefgrün 1 : 40000 kaum	1 : 1000 tief grün 1 : 20000 kaum	1 : 1000 tief violett 1 : 70000 deutlich	1 : 10000 tiefgrün 1 : 700000 sehr deutlich	1 : 5000 schön grün 1 : 40000 kaum	1 : 1000 deutlich 1 : 5000 nicht mehr	1 : 1000 schwach grün 1 : 5000 kaum 1 : 10000 nicht mehr
Goldchlorid	1 : 10000 ohne Kochen starke Reduction 1 : 25000 beim Kochen kaum	1 : 1000 ohne Kochen schwache Reduct. 1 : 10000 nicht	1 : 1000 ohne Kochen starke Reduction 1 : 5000 beim Kochen deutl. 1 : 10000 nicht	1 : 1000 ohne Kochen Reduction 1 : 10000 beim Kochen Reduction	1 : 10000 ohne Kochen schöne Reduction 1 : 40000 beim Kochen deutlich	1 : 100 ohne Kochen schwache Reduct. 1 : 1000 beim Kochen kaum	1 : 1000 ohne Kochen Reduction 1 : 2000 nicht
Silbernitrat (Beim Kochen)	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 5000 noch deutl. Reduct.	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 10000 kaum	Mit Zusatz von NH_3 erst Reduction 1 : 100 kaum 1 : 1000 nicht	Mit Zusatz von NH_3 erst Reduction 1 : 5000 deutlich 1 : 10000 nicht	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 10000 deutliche Reduction	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 100 deutlich 1 : 1000 nicht beim Zusatz v. NH_3 1 : 5000 deutlich 1 : 10000 nicht	Ohne Zusatz v. NH_3 1 : 5000 deutlich 1 : 10000 kaum
FEHLING'sche Lösung (Ohne Zerkochen mit H_2SO_4)	1 : 5000 deutliche Reduction 1 : 10000 nicht	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 sehr deutl.	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich
Phosphorwolframsäure mit HCl	gar nicht	gar nicht	gar nicht	gar nicht	1 : 20 tief grüne Verfärbung kein Niederschlag	1 : 100 reichlicher Niederschlag 1 : 1000 kein Niederschlag tiefgrüne Verfärb.	1 : 100 dicker weisser Niederschlag 1 : 1000 kein Niederschlag; schwach violette Verfärb.

REAGENS	Eichengerbsäure	Quebrachogerbsäure	Myrobalanengerbsäure	Galläpfelgerbsäure	Gallussäure	Kaffeegerbsäure	Ipecacuanhasäure
Phosphormolybdänsäure mit HCl	1 : 1000 kein Niederschlag starke grüne Verfärbung 1 : 10000 nichts	1 : 1000 sehr starke Vergrünung kein Niederschlag 1 : 10000 nichts	1 : 1000 kein Niederschlag schwache Vergrün. 1 : 10000 nichts	1 : 1000 kein Niederschlag schwache Vergrün. 1 : 10000 nichts	1 : 10000 schwache Vergrünung	1 : 100 reichlicher Niederschlag 1 : 1000 nichts	1 : 100 braunrother Niederschlag 1 : 100) kein Niederschlag mehr; schwache braune Verfärbung 1 : 10000 nichts
Kali permanganatum (1 %) Mit gleichem Volum von Ipecacuanhasäurelösung	1 : 1000 entfärbt 1 : 10000 nicht	ebenso	ebenso	ebenso	ebenso	ebenso	ebenso
1 % Jodsäure mit Stärkekleister	1 : 20 reichlicher bräunlichgrauer Niederschlag	1 : 20 reichlicher bräunlichgrauer Niederschlag	1 : 20 feiner Niederschlag mit röthlicher Verfärbung	1 : 20 schmutzigbrauner Niederschlag hier und da blaue Flecke	1 : 20 tief braunrother Niederschlag hier und da blaue Flecke		1 : 20 Intensiv blau 1 : 1400 noch deutl.
Kalium-Wismuthjodid	1 : 100 feiner weisser Niederschlag 1 : 1000 nicht	1 : 100 deutlich 1 : 1000 nicht	1 : 100 deutlich 1 : 1000 nicht	1 : 100 deutlich 1 : 1000 nicht	1 : 10000 feiner weisser Niederschlag	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 nicht	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 nicht
Kalium-Quecksilberjodid	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 reichl. feiner Niederschlag, im Ueberschuss löslich 1 : 100 nicht	1 : 100 weisser flockiger Niederschlag 1 : 1000 nicht
Kalium-Cadmiumjodid	1 : 100 mit HCl weisser Niederschl. ohne HCl gar nicht	1 : 20 mit HCl weisser Niederschlag ohne HCl gar nicht 1 : 100 nicht	undeutlich	1 : 20 mit HCl weisser Niederschl. 1 : 100 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 20 gar nicht	1 : 200 ohne HCl weisser Niederschl.

REAGENS	Eichengerbsäure	Quebrachogerbsäure	Myrobalanengerbsäure	Galläpfelgerbsäure	Gallussäure	Kaffeegerbsäure	Ipecacuanhasäure
Silicowolframsäure	nichts	nichts	nichts	nichts	nichts	1 : 20 reichlicher Niederschlag im Ueberschuss löslich 1 : 100 nicht	1 : 50 dicker flockiger Niederschlag 1 : 100 kaum
Jod-Jodkalium	1 : 100 weisser Niederschl. 1 : 1000 kaum	1 : 1000 deutlich	gar nicht	gar nicht	gar nicht	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 nicht	1 : 100 dicker Niederschlag 1 : 1000 nicht
Bromwasser	1 : 20 dicker Niederschlag und Häutchenbildung 1 : 1000 deutlich 1 : 10000 nicht	1 : 20 dicker Niederschlag und Häutchenbildung 1 : 1000 reichlicher Niederschlag 1 : 10000 deutliche Trübung	1 : 20 kaum	1 : 20 deutliche Häutchenbildung kein Niederschlag 1 : 100 nichts	1 : 20 gar nicht	1 : 20 Häutchenbildung und Niederschlag 1 : 100 nichts	1 : 20 Häutchenbildung und Niederschlag 1 : 100 Niederschl. 1 : 500 nichts
Essigsaures Quecksilberoxyd	1 : 10000 lehmfarbiger feiner Niederschlag	1 : 10000 röthlicher Nd.	1 : 10000 gelblicher Nd.	1 : 10000 gelblicher Nd.	1 : 10000 grau grüner Nd.	1 : 5000 flockiger Nd. 1 : 10000 nicht	1 : 100 feiner Niederschlag 1 : 1000 kein Nd. grüne Verfärbung
Sublimat	weisser Niederschl. 1 : 10000 kaum	1 : 10000 kaum	1 : 20 undeutlich	1 : 1000 kaum	1 : 20 feiner weisser Nd.	1 : 20 nicht	1 : 20 nicht
Esbach	nichts	nichts	nichts	nichts	nichts	nichts	1 : 100 weisser feiner Nd. 1 : 1000 nicht
Kalium bichromatum	1 : 100 reichlicher dunkelbrauner Nd. 1 : 1000 kein Nd., braune Verfärbung 1 : 10000 nicht	1 : 100 reichlicher Niederschlag 1 : 10000 beim Erwärmen Verfärbung	1 : 1000 Niederschl. 1 : 10000 beim Erwärmen braune Verfärbung	1 : 100 Niederschl. 1 : 1000 Trübung beim Erwärmen Verfärbung 1 : 10000 nicht	kein Niederschlag 1 : 5000 kein Nd. dunkelbraune Verfärbung 1 : 10000 nicht	kein Niederschlag 1 : 1000 dunkelbraune Verfärbung 1 : 5000 nicht	kein Niederschlag 1 : 100 braune Verfärbung 1 : 1000 beim Erwärm. kaum

REAGENS	Eichengerbsäure	Quebrachogerbsäure	Myrobalanengerbsäure	Galläpfelgerbsäure	Gallussäure	Kaffeegerbsäure	Ipecacuanhasäure
Kalium monochromatum	1 : 20 Niederschlag 1 : 100 kein Nd. beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 1000 nicht	1 : 20 Niederschlag 1 : 100 kein Nd. dunkle Verfärbung 1 : 1000 beim Erwärmen Verfärbung 1 : 10000 nicht	1 : 100 Niederschl. 1 : 1000 keine Trübung beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 10000 nicht	1 : 100 Niederschl. 1 : 1000 Trübung beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 10000 nicht	kein Niederschlag tiefbraune Verfärb. 1 : 5000 beim Erwärmen kaum	kein Niederschlag 1 : 100 dunkelbraune Verfärbung 1 : 1000 beim Erwärmen dunkelbraune Verfärbung 1 : 10000 nicht	1 : 20 kein Nd. beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 100 beim Erwärmen dunkle Verfärbung 1 : 1000 nicht
Kalium ferricyanatum mit einem Tropfen Eisenchlorid	1 : 10000 sofort blauer feiner Niederschlag	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 100·0 ebenso	1 : 10000 ebenso
Millon	1 : 10000 schwärzlich grauer Niederschlag	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 grau röthlicher Nd.	1 : 10000 ebenso	1 : 10000 grauer Niederschl.
Bismuthum Citriammoniacum	kein Niederschlag	kein Niederschlag	kein Niederschlag	kein Niederschlag	kein Niederschlag	1 : 20 reichlicher braunröthlicher Nd.	kein Niederschlag
Essigsaures Kalium	dicker Niederschlag	dicker Niederschlag	dicker Niederschlag	dicker Niederschlag			gar nicht
Gesättigtes Barytwasser	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 5000 feiner Niederschlag 1 : 10000 nicht	1 : 10000 reichlicher Nd.	1 : 10000 flockiger Nd.			keine Fällung
Gesättigtes Kalkwasser	1 : 10000 deutlicher Nd.	1 : 1000 feiner Niederschlag 1 : 5000 nicht	1 : 10000 deutlicher Nd.	1 : 10000 deutlicher Nd.			keine Fällung
Bleizucker	1 : 1000 voluminöser weisser Niederschl. 1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 deutlich	1 : 10000 weisser feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 20 dicker Niederschlag 1 : 100 nicht
Bleiessig	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 10000 weisser feiner Niederschlag	1 : 10000 feiner Niederschlag	1 : 100 flockiger Nd. 1 : 1000 nicht

Meine Tabelle zeigt nebenbei interessante Unterschiede zwischen einzelnen Gerbsäuren.

Welche Stellung im System der organischen Chemie der Ipecacuanhasäure zukommt, ergiebt sich aus Folgendem: durch Behandlung mit Salzsäure wird ein flockiger Niederschlag abgeschieden und andererseits eine Zuckerart abgespalten. Dieselbe vergohr mit Hefe und lieferte mit Phenylhydrazin ein Osazon, von der Krystallform des Glukosazons. *Die Ipecacuanhasäure ist also eine glykosidische Säure, etwa wie Quillajasäure eine ist.*

Unsere Analysen der Ipecacuanhasäure passen sehr gut auf die Formel $C_{17}H_{26}O_{10}$ *oder ein Multiplum derselben. Diese Zusammensetzung weisst hin auf die Gruppe der Saponine, welcher z. B. die Quillajasäure, das Quillajasapotoxin, das Kornradensapotoxin etc. angehören und die fast sämmtlich annähernd nach der Formel* $C_nH_{2n-8}O_{10}$ *zusammengesetzt sind. Da aber, wie bereits erwähnt, hämolytische Wirkung und Schäumen fehlen, so kann sie als echtes Saponin nicht bezeichnet werden.*

Die Frage, ob vielleicht das Molecül ein mehrfaches obiger Formel ist, muss offen gelassen werden, da Moleculargewichtsbestimmungen nicht ausgeführt wurden. Für diejenigen, welche die nach der KOBERT'schen Saponinformel zusammengesetzten Substanzen nicht kennen, füge ich eine Tabelle (1) derselben bei.

Glieder der KOBERT'*schen Reihe* $C_nH_{2n-8}O_{10}$.

Laufende Nr.	Formel	Name der Substanz	Untersucher
	n = 17		
1	$C_{17}H_{26}O_{10}$	Saponin I	Rochleder & Schwarz.
2	» »	Ipecacuanhasäure	Kimura } unter KOBERT.
3	» »	Quillaja-Sapotoxin	Kruskal } unter KOBERT.
4	» »	Sapindus-Sapotoxin	Kruskal } unter KOBERT.
5	» »	Gypsophila-Sapotoxin	Kruskal } unter KOBERT.
6	» »	Agrostemma-Sapotoxin	Kruskal } unter KOBERT.
	n = 18		
7	$C_{18}H_{28}O_{10}$	Saponin II	Rochleder & Payr.
8	» »	Digitonin	Schmiedeberg.
9	» »	Saporubrin	Schiaparelli; v. Schulz.
10	» »	Senegin	v. Schulz unter KOBERT.
11	» »	Assamin	Boorsma.
	n = 19		
12	$C_{19}H_{30}O_{10}$	Saponin III (echtes)	Christophson; Ed. Stütz.
13	» »	Quillajasäure (eigene)	KOBERT.
14	» »	Polygalasäure	Funaro.
15	» »	Herniaria-Saponin	v. Schulz unter KOBERT.
	n = 20		
16	$C_{20}H_{32}O_{10}$	Cyclamin	Mutschler.
17	» »	Digitonin	Paschkis.
18	» »	Quillajasäure (von Merck)	Kruskal unter KOBERT.
19	» »	Sarsaparill-Saponin	Otten; v. Schulz unter KOBERT.
	n = 22		
20	$C_{22}H_{36}O_{10}$	Sarsasaponin	v. Schulz } unter KOBERT.
21	» »	Ein Senegabestandtheil	v. Schulz } unter KOBERT.
	n = 26		
22	$C_{26}H_{44}O_{10}$	Parillin	v. Schulz unter KOBERT.
	n = 29		
23	$C_{29}H_{50}O_{10}$	Melanthin von Greenish	v. Schulz unter KOBERT.

(1) Weiteres siehe bei R. KOBERT: *Ueber Saponin und das der Kornrade im Besonderen* Pharm. Post. Jg. 1892, Okt.-Nov.

ANALYSEN.

1. IPECACUANHASÄURE SELBST.

Ipecacuanhasäure wurde bei 100°C im Vacuum getrocknet und der Analyse unterworfen.

I. Von mir dargestellte 0,1538 gr. aschenfreie Substanz gaben 0,2754 gr. Kohlensäure und 0,0854 gr. Wasser.

Nach meiner Methode von E. MERCK dargestellte Ipecacuanhasäure wurde ebenfalls nach dem Trocknen bei 100°C im Vacuum analysiert.

II. 0,1832 gr. aschenfreie Substanz gaben 0,3494 gr. Kohlensäure und 0,1085 gr. Wasser.

III. 0,1897 gr. aschenfreie Substanz gaben 0,3630 gr. Kohlensäure und 0,1101 gr. Wasser.

0,1880 gr. Substanz gaben 0,0019 gr. Asche = 1,01 %.

0,1694 gr. Substanz gaben 0,0017 gr. Asche = 1,06 %.

Auf 100 Teile berechnet :

	I. selbst dargestellte Ipecacuanhasäure	II. von E. MERCK dargestellte Ipecacuanhasäure	III.	DURCHSCHNITT
C	52,41	52,05	52,61	52,36
H	6,62	6,65	6,36	6,54
O	40,97	41,30	41,03	41,10

Also :

	gefunden	berechnet für $C_{17}H_{26}O_{10}$
C	52,36	52,31
H	6,54	6,67
O	41,10	41,02

2. BLEIVERBINDUNG DER IPECACUANHASÄURE.

Ipecacuanhasaures Blei wurde dargestellt, indem eine alkoholische Lösung von Ipecacuanhasäure mit einer Auflösung von Bleiacetat in 96-procentigem Alkohol versetzt wurde. Den schwach bräunlich gefärbten Niederschlag wusch ich mit reichlichen Mengen 96-procentigem Alkohol aus, um den überschüssigen Bleizucker zu beseitigen. Der Niederschlag wurde noch feucht in den Vacuum-Exsiccator gebracht, bei 100°C getrocknet und analysiert.

I. 0,1640 gr. Substanz gaben 0,1978 gr. Kohlensäure und 0,0586 gr. Wasser.

II. 0,1899 gr. Substanz gaben 0,2205 gr. Kohlensäure und 0,0644 gr. Wasser.

Auf 100 Teile berechnet :

	I.	II.	DURCHSCHNITT
C	32,89	32,53	32,71
H	3,97	3,77	3,87

Zur Bleibestimmung wurde die in üblicher Weise getrocknete Verbindung zunächst mit concentrierter Salpetersäure im Porcellantiegel oxydiert nud dann durch Eindampfen mit verdünnter Schwefelsäure in Bleisulfat übergeführt.

I. 0,1671 gr. aschefreie Substanz gaben 0,0826 gr. $PbSO_4$.

II. 0,2726 gr. » » » 0,1288 gr. »

Auf 100 Teile berechnet :

I. 33,76

II. 32,27

Durchschnitt 33,02 % Pb.

100 Teile ipecacuanhasaures Blei enthalten demnach durchschnittlich :

C 32,71

H 3,87

Pb 33,02

O 30,40

100,00

Berechnet man hieraus die Formel, so würden dem ipecacuanhasauren Blei noch zwei Moleciile Krystallwasser zuzuschreiben sein.

Also :

	gefunden	berechnet für die Formel $C_{17}H_{24}PbO_{10}+2H_2O$
C	32,71	32,33
H	3,87	4,44
Pb	33,02	32,80
O	30,40	30,43
	100,00	100 00

III. Pharmakognostisches.

Dies Gebiet möchte ich nur ganz kurz berühren. Der Rindentheil und Gefässtheil der Ipecacuanhawurzel wurde für sich mit Wasser ausgekocht. Beide Auszüge reagierten mit Eisenchlorid und Goldchlorid auf Ipecacuanhasäure, aber beim Gefässtheil war die Intensität der Reaktion viel schwächer als beim Rindentheil. Wenn man die Wurzel der Ipecacuanha in Eisenchloridlösung eintaucht, dann färben die beiden Theile sich dunkelgrün. Daraus ergiebt sich, dass die Säure in beiden Theilen enthalten ist, aber viel mehr im Rindentheil als im Gefässtheile.

Wenn bei den kürzlich in Brüssel getroffenen internationalen Vereinbarungen über Herstellung pharmaceutischer Präparate aus stark wirkenden Mitteln (1) nur einer von beiden Teilen, nämlich die Rinde der Wurzel, für die Herstellung von Tinkturen, Fluidextrakten und Pulvern als brauchbar bezeichnet worden ist, so mag dies für die Alkaloide richtig

(1) Pharmac. Zeitung. 1902, Nr 85, p. 832.

sein, für die Ipecacuanhasäure aber nicht. Es würde sich empfehlen gerade den für jenes Präparat in Wegfall kommenden Teil als Ruhrmittel auszunutzen oder wenigstens an Patienten mit Amöbendysenterie einer Prüfung zu unterwerfen.

IV. Pharmakologisches.

1. Wirkung der Ipecacuanhasäure auf Mischungen von Blut mit Kochsalzlösung.

Es wurden 7 Gläser mit Blutlösung (1 c.c. Rinderblut und 99 c.c. physiologischer Kochsalzlösung) aufgestellt. Jedes enthielt 10 c.c.

Es wurden versetzt :

G. I	mit	0,1	c.c.	einer	1-proc.	Ipecacuanhasäurelösung	in physiolog.	Kochsalzlösung.
» II	»	0,2	»	»	»	»	»	»
» III	»	0,5	»	»	»	»	»	»
» IV	»	1,0	»	»	»	»	»	»
» V	»	2,0	»	»	»	»	»	»
» VI	»	3,0	»	»	»	»	»	»
» VII	»	4,0	»	»	»	»	»	»

» VIII blieb ohne Zusatz zur Kontrolle.

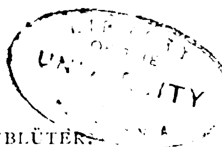
Die Ipecacuanhasäure wurde in diesem Versuche nicht neutralisirt.

Nach 2 Stunden hatte die Blutmischung in dem Glas I eine schwach, in den Gläsern VI und VII eine deutlich bräunliche Färbung angenommen, und die letzten beiden Gläser VI und VII wurden fast klar, während die anderen Lackfarbe zeigten und ganz rot blieben. Bei der spectroscopischen Untersuchung zeigte das Glas VI die 2 Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins nur sehr schwach, und Glas VII zeigte gar nichts mehr, während die Blutmischung in allen übrigen Gläsern nach dem Schütteln schöne Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins zeigte.

In den beiden letzten Gläsern waren die Absorptionsstreifen des Methaemoglobins zwar nicht erkennbar, aber wenn sie mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht wurden, zeigten sie wieder schöne Oxyhaemoglobinstreifen.

Dieser Versuch wurde mit der mittelst kohlensaurem Natron neutralisierten oder schwach alkalisch gemachten Ipecacuanhasäure wiederholt. In diesem Falle entstand aber in dem Blute keine besondere Veränderung.

Aus oben erwähntem Versuche kann man erkennen, dass die freie Ipecacuanhasäure das Oxyhämoglobin in Methaemoglobin umwandelt, und diese Wirkung auf ihrer sauren Eigenschaft beruht. *Sobald man neutralisiert, werden von unserer Substanz weder die Blutkörperchen gelöst, noch wird deren Hämoglobin in Zersetzungsprodukte umgewandelt.*



2. Allgemeinwirkung auf Kaltblüter.

Versuch I.

Einem kleinen *Frosch* wurde 0,04 gr. Ipecacuanhasäure subcutan in den Rückenlymphsack injicirt. Nach 7 Stunden wurde der Harn dieses Frosches ausgepresst und untersucht. Er zeigte mit Eisenchlorid undeutliche Farbenreaktion, mit Silbernitrat schöne Reduction, doch mit Fehling'scher Lösung trat eine Reduction erst nach langem Kochen ein.

Der Frosch erhielt die Freiheit, da er sonst ganz gesund blieb.

Versuch II.

Der normale Harn von 5 grossen Fröschen wurde in einem Gefässe gesammelt und zum Kontrollversuch gebraucht. Er hatte kein Reductionsvermögen.

Denselben *Fröschen* wurde je eine Spritze von 4-proc. Ipecacuanhasäurelösung d. h. im ganzen 0,2 gr. injicirt. Nach 3 Stunden zeigte der gesammelte Harn mit Eisenchlorid schöne grüne Verfärbung, mit Goldchlorid und mit Fehling'scher Lösung beim Kochen deutliche Reduction.

Die Frösche blieben ganz gesund.

Versuch III.

Einem grossen *Frosch* wurde 0,2 gr. Ipecacuanhasäure eingespritzt. Der Harn wirkte reducierend, aber sonst war dem Frosch kein Schaden zugefügt worden.

Versuch IV.

Ein grosser *Frosch* wurde mit 2 gr. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae in Pillenform gefüttert (die Pillen wurden in den Magen hineingeschoben). Der nach 6 Stunden ausgepresste Harn zeigte mit Goldchlorid beim Kochen schöne Reduction und mit Eisenchlorid undeutliche Verfärbung. Der Frosch blieb normal.

Versuch V.

Derselbe Versuch mit Ipecacuanhasäure wie in Versuch IV giebt dieselben Resultate. An dem Frosch bemerkte man nichts Abnormes.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass *die Ipecacuanhasäure leicht resorbierbar ist und ohne Schaden zu verursachen in dem Körper von Kaltblütern circulieren kann und ihn ohne chemische Veränderung erlitten zu haben wieder verlässt.*

3. Allgemeinwirkung auf Warmblüter.

Einem kleinen schwarzen *Hunde* wurde 0,1 gr. Ipecacuanhasäure in Form von mit kohlensaurem Natron neutralisirter Lösung subcutan eingespritzt. Nach 4 Stunden gewonnener Harn zeigte mit Eisenchlorid schwach grüne Färbung; wenn man dazu einige Tropfen Ammoniak setzte, färbte der Harn sich dunkelbraun. Keine krankhafte Erscheinung

war am Hunde bemerkbar. Dieser Versuch wurde nochmals gemacht, aber der Hund blieb immer gesund.

Ohne irgend welche Vergiftungserscheinung kann der Hund also grosse Dosen der Ipecacuanhasäure vertragen.

4. UEBER DIE EINWIRKUNG UNSERER SÄURE AUF DIE GEFÄSSE DES MESENTERIUMS.

Die Gefässe des Mesenteriums eines curarisierten *Frosches* wurden unter dem Mikroskop mit der in physiologischer Kochsalzlösung gelösten, aber nicht neutralisierten, concentrierten Ipecacuanhasäure beträufelt.

Man sieht dabei allerdings eine gewisse Verengerung der Gefässe eintreten; aber ich konnte bei einem andern Frosche nach Anwendung von mit 1 proc. in physiologischer Kochsalzlösung gelöster und mittelst kohlensaurem Natron neutralisierter oder schwach alkalisch gemachter Ipecacuanhasäure diese Verengerung nicht beobachten.

Daraus ergiebt sich, dass die Ipecacuanhasäure die wichtigste Eigenschaft der Adstringentien, d. h. locale Gefässcontraction zu erregen, nur in sehr geringem Grade und in neutralisiertem Zustande gar nicht besitzt.

Dieses Ergebnis widerspricht den Angaben von WILD(1). Es ist selbstverständlich, dass in den Darm oder ins Blut gelangte Ipecacuanhasäure auf das Blut selbst und auf die Gefässe des Mesenteriums keine Wirkung ausüben kann, weil sie ja dort gleich alkalisch gemacht wird.

Ich habe keine besonderen Versuche mit blutdruckmessenden Apparaten gemacht, halte dieselben aber auch für überflüssig, denn unsere Säure hat ohne Frage auf den Blutdruck so gut wie keine Einwirkung.

V. Therapeutisches.

Wenn man die alte und neue Beschreibung über die Therapie der Dysenterie überblickt, findet man meist die Ipecacuanha in erster Linie.

Viele alte Litteratur darüber ist z. B. von R. KÖHLER(2) genau angegeben; er äusserte seine Ansicht folgendermassen:

> Aber wir fragen wohl mit Fug und Recht: hat die Ipecacuanha, od. hat nicht vielmehr das Opium die Heilwirkung geübt? Die Möglichkeit, dass Ipecacuanha durch Aenderung des Circulations- und Secretionsverhältnisses, als die Sensibilität herabstimmendes, oder als Gährungs- und Krankheiterregende Organismen zerstörendes (alkaloidhaltiges) Mittel bei Ruhr nützlich werden können, haben wir oben bereits zugestanden, müssen aber nochmals wiederholen, dass wir unsere auf das genannte

(1) WILD: *Clinical use of the Ipecacuanha Alkaloids.* The Lancet, Sept. 6, 1902, p. 654.

(2) KÖHLER: Handbuch der physiolog. Therapeutik und Materia medica. 1876.

Mittel gesetzten Hoffnungen in einer bösartigen Ruhrepidemie (in gutartigen Fällen, that schon ein Löffel Ricinusöl Wunder — zumal alternierend mit Laudanum —) nicht erfullt gesehen haben.

WOOD(1), HOBERT(2), JOSCELYN(3) und HART(4) etc. erklärten dagegen die Ipecacuanha für die wichtigste Arznei gegen Dysenterie.

EULENBURG(5) zieht für die Therapie der Ruhr besonders die Ipecacuanha mit Opium in Betracht, während er als Antidysenterica verschiedene Adstringentien, Narcotica, Abführmittel, Brechmittel, Balsamica, Antiseptica und Säuren etc. nur mit dem Namen erwähnt.

KARTULIS(6) hält die Ipecacuanha als alternierendes und adstringierendes Mittel gegen Dysenterie für ausgezeichnet.

WOODHULL(7) hat vor ganz kurzer Zeit erst gute Erfolge der Ipecacuanha gegen Dysenterie uns mitgeteilt, weil sie in erster Linie stimulirend auf das Nervensystem und dann auch evacuirend auf den Darmcanal einwirke.

Die meisten Autoren versuchten diesen Erfolg durch die Wirkung der Alkaloide zu erklären. WERNICH(8) hielt die Ipecacuanha am ehesten für nützlich, wenn man eine gewissse Atonie des Darmes annehmen könne.

POLICHRONIE(9) stellte zwei Hypothesen zur Erklärung der Wirkung unserer Droge auf : die Droge soll nämlich 1) eine Gefässcontrahierende Wirkung, und 2) eine « substitutive » Wirkung haben; nach längerer Prüfung erschien die erstere nicht richtig, und er entscheidet sich daher für die letztere. Danach soll das Mittel eine Reizung der Schleimhäute bedingen und diese verdanke die Droge ihrem Gehalte an Emetin.

Seit Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae zur Therapie gegen Dysenterie mit günstigem Erfolge eingeführt worden ist, gilt die die Alkaloide berücksichtigende Erklärung der Wirkung bei Ruhr nicht mehr, sondern wir können nur die in der von Alkaloiden befreiten Ipecacuanha noch befindlichen Substanzen berücksichtigen.

---

(1) WOOD : Therapeutics, Materia medica and Toxicology. 1883, p. 443.

(2) HOBERT : A text book of practical therapeutics.

(3) JOSCELYN : Therapeutic Gazette, 1884, p. 369.

(4) HART : The Therapeutic Gazette, 1893, p. 191.

(5) EULENBURG : Realencyclopädie der gesammten Heilkunde, XXI, 1899, p. 120.

(6) KARTULIS : Specielle Pathologie u. Therapie von NOTHNAGEL, Bd. V, III. Theil, 1896, S. 85.

(7) WOODHULL : The Therapeutic Gazette, April 1902, p. 376.

(8) WERNICH : Handbuch der Arzneilehre v. NOTHNAGEL u. ROSBACH. 1884, p. 724.

(9) POLICHRONIE : Philadelphia medical times, 1874-1875, p. 310.

KANSHAK und A. CADDY(1) berichten uns, dass kein Beweis für diese Ansicht existiert, dass der antidysenterische Wert der Ipecacuanha auf Emetin beruht, und sie behaupten, dass noch die von Alkaloiden befreite Droge ihre vollständigen antidysenterischen Eigenschaften besitzt. Die Firma J. D. RIEDEL in Berlin hat während des chinesischen Feldzuges bedeutende Mengen von alkaloidfreier Ipecacuanha nach China exportirt, wo dieselbe zu Behandlung der an Ruhr erkrankten Soldaten verwendet wurde. Es unterliegt keinem Zweifel, dass auch andere Firmen wie z. B. E. MERCK, grosse Mengen dieser Droge in den letzten 10 Jahren exportirt haben. Die Wirkung scheint überall eine günstige gewesen zu sein, wenigstens wird von Misserfolgen damit meines Wissens nirgends berichtet.

Prof. R. KOBERT(2) lenkte daraufhin von neuem im allgemeinen Mecklenburgischen Aerzteverein die Aufmerksamkeit auf die antidysenterische Wirkung der Ipecacuanhasäure, und auf die Thatsache, dass in Indien und den deutschen Kolonien die Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae mit sehr befriedigendem Erfolge angewendet werden.

KAMM(3) empfahl vor kurzer Zeit gegen Dysenterie erst Calomel, dann stündlich 1 Essl. Inf. radicis Ipecacuanhae deemetinisatae 4 : 200.

Nach allem obigen schien es mir der Mühe wert, die Frage der Wirkung der Ipecacuanhasäure experimentell zu erforschen.

Meine Untersuchungen waren dazu bestimmt, folgende Fragen zu beantworten :

1. Hat die Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae adstringierende Wirkung ?

Wie ich schon erwähnte, verursacht die Ipecacuanhasäure in Blut, sowie in Gelatinlösung und in Agaragarlösung, keinen Niederschlag, ferner verbindet sie sich mit Hautpulver gar nicht. Sie wirkt auf die Gefässe des Mesenteriums des Frosches gar nicht. Grosse Dosen derselben werden von Fröschen und Hunden ohne Vergiftungserscheinung vertragen.

Ich habe die eben genannten Versuche an Gelatine und an Agaragar mit wässerigem Dekokt der deemetinisirten Ipecacuanha wiederholt; das Resultat war ebenso negativ wie mit der Säure. Deshalb muss ich der ersten Frage eine negative Antwort geben und *behaupten, dass das alkaloid-*

---

(1) KANSHAK and A. CADDY : Pharm. journ. 3. juni, 1893.

(2) R. KOBERT : Separatdruck aus Nr. 223 des Correspondenzblattes des allgem. Mecklenburg. Aerzteverein. S. 1.

(3) KAMM : *Ueber die Behandlung der Dysenterie.* Deutsche militärärztliche Zeitschrift. Bd. 31, 1902, Heft 5.

freie Pulver der Brechwurzel und die Ipecacuanhasäure keine adstringierenden Eigenschaften besitzen.

2. Wirkt die Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae bactericid?

Die nachstehenden Versuche erlaubte mir Prof. A. THIERFELDER in seinem bacteriologischen Institute zu machen.

Es wurden eine Anzahl von Röhrchen beschickt mit Gelatine und zwar blieben einige ohne weiteren Zusatz (Kontrollversuch) während andere Zusätze von Ipecacuanhasäure in 2 verschiedenen Concentrationen und zu verschiedenen Zeiten nach der Impfung mit *Sigha* erhielten.

Versuch I.

Bacillus Dysentericus *(Shiga)*. — Gelatinecultur.

Kontrollversuch	Koncentration der Losung in %	5 m.	10 m.	30 m.	4 Std.
unzählbare Kolonien	1 %	unzählbare Kolonien	ebenso	ebenso	ebenso
» »	5 %	» »	»	»	»

Versuch II.

Derselbe Bacillus Dysentericus in Agarcultur mit 1 %. Ipecacuanhasäurelösung 24 Stunden lang vermischt und darauf auf andern Agarboden übergeimpft, zeigte reichliches Wachsthum.

Versuch III.

2 Tage lang in 1-proc. Ipecacuanhasäure eingetauchte Dysenteriebacillen haben lebhafte Bewegung.

Versuch IV.

Durch Kochen desinficirtes deemetinisirtes Ipecacuanhapulver wurde auf Agarcultur des Dysenteriebacillen dicht gestreut, aber dennoch bleiben die Bacillen wachsfähig.

Man ersieht aus obigen Versuchen, dass *Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae auf das Wachstum des Dysenteriebacillus gar keinen Einfluss haben.*

Nach diesen Ergebnissen muss man den Glauben aufgeben, dass die Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae adstringierend oder bactericid wirksam sei.

Ich will damit natürlich die von zahlreichen Aerzten bei Bakteriendysenterie beobachteten nützlichen und namentlich durchfallwidrigen Wirkungen unserer Droge nicht in Abrede stellen, *halte es aber nicht für undenkbar, dass der beobachtete Nutzen mehr auf die in der Droge enthaltenen Stärkemehlmassen zu beziehen ist, als auf die Ipecacuanhasäure. Letzterer kann ich nach meinen Versuchen höchstens den Wert eines Amarum zuschreiben, da sie*

ohne Zweifel einen bitteren Geschmack besitzt. Alles hier gesagte bezieht sich wohlgemerkt nur auf Bakteriendysenterie.

BRAYTON BALL(1) und R. RUGE(2) empfahlen die Ipecacuanha gegen Dysenterie, besonders bei der tropischen Form, die wohl zum grössten Teil durch *Amöben* hervorgerufen ist. Ganz kürzlich berichtete STRASSBURGER(3) auch eclatanten günstigen Erfolg der Ipecacuanha gegen Amöbendysenterie.

Also muss ich zum Schluss bekennen, dass ich auf die Frage, ob die Ipecacuanhasäure bzw. Pulvis radicis Ipecacuanhae deemetinisatae gegen tropische Amöbendysenterie specifisch wirkt, schweigen muss, weil ich keine Gelegenheit gehabt habe, mich damit zu beschäftigen. Aber ich hoffe in späterer Zeit, wenn ich nach meiner Heimat Japan zurückgekehrt sein werde Versäumtes nachholen zu können, und ich werde sehr erfreut sein, wenn inzwischen auch andere Autoren Versuche mit dieser Säure anstellten.

Es ist mir eine sehr angenehme Pflicht, Herrn Prof. R. KOBERT und seinem Assistenten Dr phil. P. HOFFMANN für ihre freundliche Hülfe bei Anfertigung der Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

---

(1) BRAYTON BALL : Therapeut. Monatshefte, 1892, p. 612.

(2) R. RUGE : Therapeut. Monatshefte, 1901, p. 377.

(3) STRASSBURGER : Münchner medicin. Wochenschrift, 1902, p. 1493.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Iena.
Director : Professor Dr Kionka.

Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide.

von

Dr med. PAUL HARRASS,
Appr. Arzt.

In seiner Arbeit : *Ueber die Wirkungsweise einiger aromatischer Amide und ihrer Beeinflussung durch Einführen der Methyl- oder Aethylgruppe*(1) kam Nebelthau zu dem Schlusse, dass « die primäre pharmakologische Wirkung eben dieser Amide alkoholartige Narkose » ist, was schon früher Gibbs und Reichert(2) für einige aliphatische Amide, nämlich für Acetamid, Butyramid und Propionamid nachgewiesen hatten. « Daneben macht sich, » wie Nebelthau mit Bezug auf die drei letzteren Amide in oben erwähnter Arbeit, S. 455, bemerkt « gelegentlich die krampferregende Wirkung des Ammoniakkomponenten geltend. »

Den zweiten Schluss, den N. aus seinen Versuchen zog, formulirt er folgendermassen : « Bei den im Ammoniakrest durch Alkoholradikale substituirten aromatischen Amiden kommen als Secundärwirkung an Warmblütern Aufregungszustände und Krämpfe zur Beobachtung, ähnlich wie nach NH_3-Vergiftung; die narkotische Wirkung kann dadurch völlig verdeckt oder aufgehoben erscheinen. » (Ebenda, S. 463.)

Da grössere Untersuchungsreihen in dieser Richtung aus späterer Zeit nicht vorliegen, so erschien es lohnend zu untersuchen ob und in

(1) Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol. 36 Bd., 1895.
(2) Archiv für Anatomie und Physiolog. 1892, Suppl.-Bd.

wie weit sich die von NEBELTHAU und GIBBS und REICHERT gefundenen Thatsachen auf die Amide anderer Säuren der aliphatischen und aromatischen Reihe ausdehnen lassen, ferner festzustellen, ob bei den zuweilen in Erscheinung tretenden Krämpfen thatsächlich eine Ammoniakvergiftung als Ursache anzunehmen sei.

Zu diesem Zwecke wurde auf Veranlassung von Herrn Professor Dr KIONKA eine grössere Reihe von Versuchen angestellt, über die ich mir im folgenden Bericht zu erstatten erlaube.

I. — Eigene Versuche (Wirkung der Säure und Amide).

Als Versuchstiere kamen Frösche und Kaninchen zur Verwendung; die leichter wasserlöslichen Substanzen wurden den Tieren durch subkutane Injection einverleibt, unlösliche den Fröschen in Substanz in den Rückenlymphsack gebracht, dem Kaninchen in Form von Emulsionen mit Gummi arabicum per Schlundsonde in den Magen gegossen. Bei einer grösseren Reihe von Präparaten wurden die so gewonnenen Resultate durch Versuche mit Injection in die Jugularvene bei Kaninchen controlirt.

Die Untersuchung erstreckte sich in erster Linie auf die zu beobachtenden narkotischen und krampferregenden Wirkungen. Andere durch die Substanzen gesetzte Veränderungen, z. B. des Blutes u. a., sowie eventuell vorhandene örtliche Wirkungen, wurden, wenn sie sich der Beobachtung aufdrängten, wohl erwähnt, jedoch nicht genauer untersucht.

Zunächst erschien es wichtig, vor der Prüfung der pharmakologischen Wirkung der Amide, genau die Wirkungsweise der Säuren festzustellen, von denen sich erstere ableiten, um den eventuellen Einfluss des Säurekomponenten auf das Gesamtbild der Erscheinungen erkennen zu können.

A. Natronsalze der Säuren(1).

1. NATRIUM SALICYLICUM.

Nach den bisherigen Beobachtungen bewirkt Intoxication mit Acid. salicyl. beim Menschen Erbrechen, Bewusstlosigkeit, sensible Störungen, auch Coma, bei Tieren Convulsionen bis zu strychninartigem Tetanus (KOBERT), Störungen der Function der im Mittelhirn und Medulla oblongata gelegnen Centren, verbunden mit Krampfzuständen und beschleunigter, keuchender Respiration, schliesslich Collapserscheinungen und lähmungs-

(1) Statt der reinen Säuren mussten natürlich, um lokale Aetzwirkungen zu vermeiden, Neutralsalze genommen werden, und zwar wurden ausschliesslich Natronsalze verwandt.

artige Zustände, besonders der hinteren Extremitäten (SCHMIEDEBERG).

Nach NOTHNAGEL-ROSSBACH besteht die Wirkung beim Menschen in eingenommenem Kopf, mässigem Schweiss, Ohrensausen, Amblyopie, Herabsetzung der Temperatur, heftigem Zucken, auch Nierenreizung, keine Narkose; bei Tieren : verlangsamte Atmung, Pulsfrequenz, Sinken des Blutdrucks und der Temperatur; Dosis letalis 0,5 gr. pro Kilo Kaninchen, 0,1 gr. pro Kilo Hund. Krampfanfälle infolge von Respirationslähmung.

Auszug aus Protokoll 1—9; 12 und 15.

Bei meinen eigenen Versuchen sah ich nach subcutaner Injection von Natr. salicyl. beim *Frosch* in Dosen von 0,125—0,25 gr. in 25 % Lösung fast sofort eine augenfällige Abnahme der Atemfrequenz. Bald erfolgen nur noch in grossen Intervallen einige wenige Atemzüge, die Herzthätigkeit ist verlangsamt, active Bewegung selten und matt, die Reflexe werden schwächer und schwächer, schliesslich völlige Lähmung der Reflexe und Motilität. Die Herzaction ist sehr verlangsamt, dabei schwach und unausgiebig, die Ventrikel entleeren sich nicht mehr völlig bei der Systole; schliesslich nach 10—15 Min. Herzstillstand.

Dieselben Erscheinungen sah ich auch nach Injection von 0,04 gr. sbct. Ausserdem fand sich dabei eine eigentümliche tonische Contraction der Rumpfmuskulatur, so dass während ihrer Dauer Kreuzbein mit oberer Rückenfläche einen nach innen offenen Winkel von fast 90° bildete. Herzstillstand nach 80 Min.

Beim *Kaninchen* bewirkte die subcutane Injection von 1,0 gr. in 25 % Lösung anfangs Unruhe, Aufregung, beschleunigte Atmung. Später, nach etwa 30 Min. verhielt sich das Tier ganz ruhig, die Augen waren halb geschlossen, es schien zu schlafen.

Am nächsten Tage wurden demselben Tiere 2,0 gr. injicirt. Sofort zeigte sich lebhafte Unruhe, fliegender Atem. Schon nach 10 Min. starke klonische Krämpfe, sodass das Tier sich mehrfach überschlägt, Puls ca. 200 in der Minute, die Atmung wird allmählich langsamer, mehr und mehr dyspnoïsch. In kurzen Zwischenräumen folgen sich die Krampfanfälle. Bei einem matten Gehversuch scheint der rechte Hinterfuss gelähmt. Bald fällt das Tier zur Seite oder liegt regungslos platt auf dem Bauch mit schlaff ausgestreckten Läufen. Die Herzaction ist jagend, Streckkrämpfe, Zittern der Glieder und des Kopfes, Nystagmus. Nach 125 Min. Tod unter kurzem Streckkrampf.

Sectionsbefund : Alte subpleurale Hämorrhagie in der rechten Lunge, strichförmige Blutungen in der Magenschleimhaut. Beginnende Nephritis. Schleimig-eitrige Massen im Kehlkopf. Deutliche Läppchenzeichnung der Leber.

Während beim Frosche also neben der Herzgiftwirkung in erster Linie die Narkose das Bild beherrscht und die Krämpfe nur hin und wieder als wenig manifeste Nebenerscheinung zu Tage treten, sind es beim Kaninchen neben der Dyspnöe und Herzgiftwirkung vor allem die kolossalen Krämpfe, die den Charakter des Gesamtbildes bestimmen, und vor denen die nur andeutungsweise vorhandene Narkose in den Hintergrund tritt.

2. Natrium cinnamylicum.

Auszug aus Protokoll 10; 11; 13—16; 18.

Nach Injection von 0,06—0,1 gr. Natr. cinnamyl. in 2 % Lösung in den Lymphsack des *Frosches* verlor dieser sofort seine gewöhnliche Haltung, lag platt auf dem Bauche zu Boden, die Atmung wurde langsamer und hörte bald gänzlich auf. Die Reflexe waren wenig abgeschwächt, dagegen trat fortschreitende Parese bis zu fast völliger Lähmung ein. Das Tier verharrte unbeweglich in Rückenlage und antwortete nur auf stärkste sensible Reize mit ganz schwacher und matter motorischer Reaction. Die Herzaction ist beträchtlich verlangsamt, ohne jedoch an Kraft und Ausgiebigkeit einzubüssen. Nach 15—70 Min. Herzstillstand.

Bei geringeren Dosen von 0,02—0,04 gr. erscheinen alle Symptome stark abgeschwächt, die Tiere erholen sich ziemlich rasch wieder.

Bei Injection von 0,05 gr. Natr. cinnamyl. sah ich einmal neben den erwähnten Erscheinungen der fast völligen Lähmung etc. bei Berührung Krämpfe in Rumpf und Extremitäten auftreten, sowie einen eigentümlichen reflectorischen Krampfzustand, der, stets in völlig gleicher Weise wiederkehrend, der Kürze halber mit dem Namen *Kiefersperre* bezeichnet werden soll. Meist bei einer Berührung, z. B. Kneifen der Beine, wird mit deutlich hörbarem Knall der Mund weit geöffnet, ein Bild, das an das Gähnen der Säuger erinnert. In dieser Stellung verharrt während einiger Secunden der Unterkiefer fest, sodass man meist an ihm mit der Pincette den Vorderteil des Tieres heben kann, ohne dass der Mund sich schliesst. Endlich schlagen die Kiefer mit hörbarem Geräusch wieder zusammen. Ich erwähne dieses Bild, weil ich es sonst nirgends beschrieben fand, vermag ihm aber, wie wir sehen werden, eine besondere spezifische Bedeutung nicht beizumessen.

Einem *Kaninchen*, 2190 gr. schwer, wurden 3,0 gr. Natr. cinnamyl. in Emulsion in den Magen gegossen. Nach ca. 2 1/2 Std. war das Tier dösig, benommen, der Gang schien unsicher, bald fiel es in Schlaf, aus dem es erst in ca. 5/4 Std. anscheinend ganz munter erwachte.

Demselben Tiere wurden am nächsten Tage 5,0 gr. Natr. cinnamyl. in den Magen gegossen. Sofort trat etwas keuchende Respiration auf, das Tier sitzt nicht mehr gekauert, sondern liegt platt auf dem Bauche. Atmung anfangs 116, bald normal, Puls ca. 244 in der Minute. Beim Gehversuche schwankt es, fällt schliesslich und bleibt auf der Seite liegen. Reflexe und Sensibilität sind herabgesetzt, Zittern im Körper. Nach 5/4 Std. scheint das Tier fast völlig gelähmt, das Zittern besteht fort, besonders in den Füssen. Die Respiration ist jetzt normal, Puls 150—160. Die Muskeln sind rigide, endlich tonische Contraction der Vorderarmbeuger. Tod über Nacht.

Section : Schleimige Massen im Kehlkopf. Zahlreiche subpleurale Blutungen. Im Myocard und in der Spitze des linken hinteren Papillarmuskels weisse, harte Stellen. In der Magenschleimhaut zwei flache Ulcera, Hämorrhagien. Im Omentum majus wallnussgrosser Abscess. Leberläppchen deutlich, beginnende Nephritis. Alte Bisswunde und Abscess in der Hodengegend.

Die Wirkung der Zimtsäure auf den Frosch ist also eine beträchtlich schwächere als die der Salicylsäure; die Reflexe sind nur etwas verlangsamt, die motorische Lähmung ist keine so vollkommene. Zudem fehlt

der Zimtsäure die bei Salicylsäurevergiftung so augenfällige Herzgiftwirkung. Beim Kaninchen zeigt sich die Zimtsäure im Gegensatz zur Salicylsäure von weniger starkem Einfluss auf Respiration und Herz. Statt der Krämpfe finden wir hier nur lebhaftes Zittern, dagegen bedingen die fast völlige sensible, motorische und Reflexlähmung eine starke Narkose. Die vor der Lähmung bestehende deutliche Ataxie nach Zimtsäurevergiftung sahen wir nach den Salicylsäureinjectionen ebenfalls nicht auftreten.

3. Natrium valerianicum.

Von bisherigen Untersuchungen über die Wirkung der Baldriansäure sind die Mayer's(1) zu erwähnen. Er sah beim Kaninchen Mattigkeit, bei Hunden und Katzen Schläfrigkeit und Somnolenz auftreten.

Auszug aus Protokoll 35; 36; 40; 42; 44; 48; 137; 138; 143; 151—153.

Vom Natr. valerianicum bewirken Dosen von 0,1—0,2 gr. in 10 % Lösung dem *Frosch* in den Lymphsack gespritzt, verlangsamte, unregelmässige Atmung, Mattigkeit, sodass er sich aus der Rückenlage nicht mehr erheben kann, Fehlen spontaner Bewegung. Gaben von 0,5 gr. in 20 % Lösung bewirkten Erlöschen der Reflexe, Fehlen der Atmung, starke Parese, auch völlige Lähmung, Kiefersperre. Nach etwa 30 Min. stellten sich wieder schwache Reflexe und seltene, matte Spontanbewegungen ein, während die indessen langsam schwächer werdende Herzaction in Herzstillstand überging.

Beim *Kaninchen* erzeugten Dosen von 2,0—5,0 gr. Natr. valer. in 20 %—25 % Lösung sbct. injicirt, eine Pulsfrequenz von ca. 280 und lebhafte Reflexe.

Sodann wurden einem Kaninchen von 2075 gr. Gewicht langsam 5,0 gr. Natr. valer. in 40 % Lösung in die Vena jugularis injicirt. Sofort trat heftiges Zittern auf, anscheinend auch klonische Krämpfe, was nicht sicher zu entscheiden war, da der Tod eintrat, bevor das Tier abgebunden werden konnte. Section ohne Besonderes.

Einem anderen Kaninchen von 1935 gr. Gewicht wurden 2,5 gr. Natr. valerian. in 25 % Lösung in die Jugularis injicirt. Alsbald nach dem Abbinden zeigte sich schwankender Gang, die Füsse rutschten dem Tier beim Gehversuch aus, Puls- und Atemfrequenz etwas gesteigert, ebenso die Reflexe. Zittern, Mattigkeit, lässt sich ohne Widerstand von Platz zu Platze heben. Nach 1 Std. wieder ziemlich normal, noch leises Zittern.

Die Baldriansäure erweist sich also für den Frosch als deutlich wirksam. Von Krampferscheinungen trat nur Kiefersperre auf, die Lähmungserscheinungen dagegen waren beträchtlich, doch ist die Deutung der letzteren, wie unten näher besprochen wird, nicht ohne Schwierigkeiten.

Die Wirkung der Baldriansäure auf das Kaninchen ist eine wenig

(1) Cf. Heinrich Mayer: Arch. f. e. Path. u. Pharmakol., 21 Bd., S. 134.

intensive; immerhin ist die auftretende Parese bemerkenswert, neben ihr Ataxie, Zittern, Reflexsteigerung und Zunahme der Puls- u. Atemfrequenz.

4. Natrium lacticum.

Als weitere, zwar nicht den Fettsäuren selbst, jedoch den ihnen nahe stehenden Oxyfettsäuren entstammende Producte kam eine Reihe Abkömmlinge der Milchsäure zur Untersuchung, und zwar zunächst das einfache Natronsalz derselben.

Dasselbe ist bekanntlich eine leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit von Sirupconsistenz, leicht löslich in H_2O.

Von der Michsäure wird angegeben, dass sie im Thierkörper schnell zu kohlensaurem Alkali verbrannt wird (Nothnagel-Rossbach). Mayer (cf. oben) sah von ihr bei Kaninchen, Hunden und Katzen keine Wirkung ausser höchstens Erbrechen bei den dazu fähigen Tieren.

Auszug aus Protokoll 105—110; 132; 135.

Natrium lacticum bewirkte beim *Frosch*, in Dosen von 0,5—0,75 in 50 % Lösung sbct. injicirt, sofortiges Aufhören der Atmung, Reflexe und Spontanbewegung. Die Augen sind geschlossen, das Tier liegt wie tot. Nach wenigen Secunden tritt lebhaftes Muskelflimmern ein, auch leichte Zuckungen und choreïforme Bewegungen der Finger und Zehen. Zuweilen springt der Frosch einmal hoch in die Luft, um sofort wieder in die frühere Benommenheit zu versinken. Selten kriecht er auch wenige cm. fort, doch lässt er sich ohne Widerstand in Rückenlage bringen. Die Sensibilität scheint gänzlich zu fehlen; das Abtragen des Kreuzbeins wird ohne jedes Sträuben ertragen. Zuweilen erfolgt kräftiges Ausschlagen der Beine. Es handelt sich also durchaus nicht um eine motorische Lähmung, sondern vielmehr um einen Zustand schwerer Benommenheit. Hin und wieder treten auch tetanische Streckungen der Extremitäten auf.

Nach subcutaner sowie intravenöser Injection von 2,5 Natr. lacticum in 50 % Lösung sah ich beim *Kaninchen* ausser einer leichten Vermehrung der Respirationsfrequenz weitere Erscheinungen nicht auftreten.

Im Gegensatze zu den Salzen der drei vorher besprochnen Säuren hat also das Natr. lactic. auf den Frosch keine rein motorisch lähmende Wirkung, sondern es erzeugt einen comatösen Zustand mit Lähmung der Sensibilität und Reflexe. Ausgesprochne Krämpfe sind nicht regelmässig, dagegen Muskelflimmern und leichte Zuckungen.

In seiner Wirkung auf das Kaninchen hat das milchsaure Natron mit dem baldriansauren die geringe Intensität sowie Steigerung der Atemfrequenz gemein. Das Fehlen aller Krampferscheinungen setzt das Natr. lactic. in Gegensatz zu den drei andern Salzen.

5. Natrium aceticum.

Als Folge der Essigsäurevergiftung sah man beim Menschen Somnolenz (Nothnagel-Rossbach), Erbrechen und Zuckungen (Kobert); bei

Tieren beschleunigte, krampfhafte Atmung, tetanische Krämpfe bei Hautreizen (NOTHNAGEL-ROSSBACH), Kolik, Schwanken, Lähmung der Beine, Blutharnen, Lungenödem (KOBERT nach FROHNER). MAYER sah bei seinen Versuchen keine Wirkung. Dosis letalis ist nach KOBERT für den Pflanzenfresser 0,49 gr. pro Kilogr.

Auszug aus Protokoll 100; 101; 103; 104; 111; 112; 130; 133.

Die Wirkung des Natr. acetic. auf den *Frosch* ist der des Natr. lactic. sehr ähnlich. Nach subcutaner Injection von 0,3—0,75 gr. traten fast sofort Muskelflimmern und leichte Zuckungen auf; die Atmung fehlte die Augen waren meist geschlossen, Reflexe nicht zu erzielen. Spontanbewegungen waren äusserst selten, dann aber meist kräftig, die Sensibilität erloschen. Bei Injection von 0,5 gr. sah ich einmal am nächsten Morgen nach der Injection starke Krämpfe auftreten. Das linke Bein war tonisch gestreckt, das rechte krampfhaft angezogen, die Arme fest an die Brust gepresst, der Rumpf des auf dem Rücken liegenden Tieres nach oben gebogen, die Zehen gespreizt, die Atmung fehlte. Vor dem Krampfe kroch der Frosch matt weiter, nach dem Krampfe atmete er wieder, die Reflexe fehlten. Nach wenigen Stunden lag er wie tot, doch war die Herzaction noch kräftig. Nachmittags tot gefunden.

Bei einem 2560 gr. schweren *Kaninchen* sah ich nach subcutaner Injection von 5,0 gr. Natr. acetic. in 50 % Lösung Steigerung der Puls- und Atemfrequenz. Nach Einlauf von 2,0 gr. in 20 % Lösung in die Jugularis trat Zittern ein. Die Vermehrung der Puls- und Atemfrequenz war weniger ausgesprochen, als nach subcutaner Darreichung.

Die Uebereinstimmung der Wirkung des essigsauren und milchsauren Natrons bezieht sich also nicht nur auf den Kaltblüter, sondern auch auf das Kaninchen. Auf letzteres wirkt übrigens das baldriansaure Natrium ebenfalls ganz ähnlich : Steigerung der Puls- und Atemfrequenz nach subcutaner, ausserdem Zittern nach intravenöser Injection. Ob es sich bei den Erscheinungen, die Natr. valerianic. beim Frosch hervorrief, ebenfalls um einen comatösen Zustand(1) und nicht um motorische Lähmung handelte, war nicht mit Bestimmtheit zu entscheiden, doch wird die erstere Annahme durch die Analogie der Wirkung der beiden anderen Fettsäuren wahrscheinlich gemacht.

6. VALERMENTHYLESTER (2).

Ich versuchte nun ferner, mir Klarheit über die Wirkung der Baldriansäure zu verschaffen, indem ich ein weiteres Baldrianpräparat in

(1) Mit dem Ausdruck « Coma, comatöser Zustand » will ich nur den Gegensatz zur Paralyse oder Parese, zur Lähmung rein motorischer Bahnen oder Centren bezeichnen. Es scheint sich hier vielmehr um einen Zustand der Benommenheit, vielleicht einer Lähmung associativer Bahnen oder Centren zu handeln.

(2) Valermenthylester sowie die übrigen, im Handel nicht käuflichen Präparate wurden in liebenswürdiger Weise von den Farbwerken Meister, Lucius & Brüning in Höchst a/M. zur Verfügung gestellt.

Anwendung brachte, den Valermenthylester. Da der Menthylgruppe in derartige Verbindungen eine wesentliche pharmakologische Wirkung nicht zukommt, erschien das Präparat zur Untersuchung geeignet.

Valeriansäurementhylester ist eine farblose Flüssigkeit, unlöslich in Wasser, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln. Sp. 150° bei 12 mm. Druck.

Auszug aus Protokoll 94—98; 102; 113; 123; 129; 131.

Ich spritzte *Fröschen* Dosen von 0,2—0,75 c.c. in den Lymphsack und sah folgendes Bild. Nach kurzer Zeit der Unruhe und lebhaften Umherspringens bei gesteigerten Reflexen werden letztere allmählich schwächer, der Frosch wird mehr und mehr matt und benommen, Spontanbewegung langsam und selten, die Atmung schwach. Das Tier bleibt, ohne sich zu rühren, in Rückenlage, obwohl es starkes Kneifen noch mit kräftigem Ausschlagen der Beine beantwortet. Selbständige Bewegungen hören schliesslich ganz auf, obwohl die motorische Kraft erhalten ist; auch die Sensibilität erscheint herabgesetzt, denn nur die stärksten, oft gehäuften Reize bewirken eine, dann allerdings *kräftige motorische Reaction*. Die Augen sind geschlossen, die Herzaction ist langsam und unausgiebig. Einmal sah ich ca. 7 Std. nach Injection von 2 c.c. mehrfache Streckkrämpfe und klonische Zuckungen der Extremitäten.

Das ganze Bild macht den Eindruck eines Zustandes schwerster Benommenheit und nicht eigentlicher motorischer Paralyse.

Bei einem *Kaninchen* von 2495 gr. Gewicht machte die subcutane Injection von 3,0 c.c. Valermenthylester ausser einer gewissen Erregung und Unruhe keine Erscheinungen.

Die intravenöse Injection von 1,5 c.c. bei demselben Tiere machte zunächst sofort eine sehr hochgradige Dyspnoe, wobei Puls- und Atemfrequenz herabgesetzt war. Deutlicher Pfefferminzgeruch der Expirationsluft. Das Tier ist sehr matt, die Reflexe normal. Nach ca. 1 1/2 Std. leichtes Schwanken beim Gehen, das bald in stärkere Ataxie übergeht. Nach 2 Std. lässt sich das Tier auf die Seite legen, die Augen sind halb geschlossen. Die Atmung ist noch dyspnoïsch, die Frequenz normal, 60—68 in der Minute. Die spontanen Bewegungen sind sehr selten und matt und fehlen schliesslich ganz. Die Dyspnoe nimmt langsam ab. Einige Stunden später wurde das Tier tot gefunden.

Section : Die Lungen sehr blutreich, enthalten weisse schaumige Flüssigkeit. In der Nase ist Blut. In Leber und Nieren starke Stauung. Todesursache : Lungenödem.

Beide Baldrianpräparate, das Natronsalz und der Menthylester haben also gemeinsam in ihrer Wirkung bei intravenöser Injection die Hemmung der Motilität, die Ataxie, die toxische Wirkung auf die Respiration, die sich beim Natronsalz als Steigerung der Atemfrequenz, bei dem Ester als schwere Dyspnoe (Lungenödem) kundgiebt. Nach Darreichung von Natr. lactic. und acetic. fand sich nur die Steigerung der Puls- und Atemfrequenz, bei letzterem auch Zittern, wie es nach intravenöser Injection von Natrium valerianicum ebenfalls auftrat.

7. Natrium benzoïcum.

Als letztes der von mir untersuchten Natronsalze habe ich noch das Natrium benzoïcum zu erwähnen. Ich führe es, obwohl es zur aromatischen Gruppe gehört, erst an dieser Stelle an, weil es in seiner Wirkung den fettsauren Salzen näher steht als denen der aromatischen Säuren.

Von der Benzoësäure wird berichtet, dass sie beim Kaltblüter Muskelzucken, Tetanus, Abnahme der Reflexe, beim Warmblüter Zittern, Ataxie, Convulsionen, Paralyse bewirke; Puls und Atmung ist anfangs beschleunigt, dann verlangsamt (Nothnagel u. Rossbach).

Ich spritzte das Natr. benz. in 20 % Lösung in Dosen von 0,2—0,5 gr. in den Lymphsack eines *Frosches*. Der Effect war eine zunehmende Benommenheit; das Tier bleibt, obwohl kräftiger Bewegungen sehr wohl fähig, regungslos in Rückenlage, Atmung und Reflexe sind schwach, die Augen, von der Lidmembran bedeckt, werden bei Berührung nicht eingezogen. Die Erscheinungen steigern sich mit der Zeit; Atmung, Reflexe und Bewegung fehlen nach den grösseren Dosen ganz, sodass das Tier tot zu sein schiene, wenn nicht das Herz noch kräftig schlüge. Allmählich kehren schwache Atmung, Reflexe und Bewegung wieder, doch stirbt das Tier nach mehreren Stunden. Bei den kleineren Dosen geht die Reflexlähmung im Laufe mehrerer Stunden allmählich in Steigerung über; erst treten leichte Reflexkrämpfe, Kiefersperre auf, und wenn dann das Tier nicht indessen starb, sah ich genau wie bei NH_3-Vergiftung kolossale tetanische Reflexkrämpfe auftreten, die sich in klonischen Zuckungen lösten. Nach dem Anfall sind die Reflexe schwach, es ist für einige Zeit kein weitrer Anfall mehr auszulösen, bis sich die erschöpften Nerven erholt haben. Alle Tiere starben.

Wie bereits erwähnt, machte hier das Bild der Lähmung, gleich dem nach Vergiftung mit den fettsauren Salzen auftretenden, einen ganz anderen Eindruck als die Lähmung nach Darreichung der anderen aromatischen Säuren. Während bei letzteren die Bewegungen sichtlich matt und matter wurden und die Parese schliesslich zur völligen Paralyse anwuchs, trat bei ersteren die stetig wachsende Bewusstseinsstörung in den Vordergrund, bei der die Bewegungen nicht so sehr viel schwächer wurden, als vielmehr seltener, um schliesslich ebenfalls gänzlich auszubleiben.

Die nach Eingabe der verschiedenen Säuren auftretenden Krämpfe waren im wesentlichen unter sich ähnlich; jedenfalls liess sich nichts für diese oder jene Gruppe typisches, characteristisches herausfinden. Interessant war aber das Bild des kolossalen reflectorischen Tetanus, das ich nach Injection von 0,2 gr. Natr. benzoïc. sah, und welches das Bild der Ammoniakkrämpfe so täuschend kopirte. Es lehrt uns, vorsichtig mit der Diagnose Ammoniakkrämpfe zu sein, bevor positive Beweise hierfür erbracht sind.

Meine Versuche am *Kaninchen* mit Natr. benz. begann ich mit subcutaner Injection von 2,5—5,0 gr. in 25 % bez. 40 % Lösung. Der Effect bestand auch bei kleineren Tieren von 1600—1800 gr. Gewicht nur in mehr oder weniger grosser Steigerung der Puls- und Atemfrequenz; bei der Dosis von 5,0 gr. trat Unruhe, auch ein einmaliger kurzer klonischer Krampfanfall auf. Nach mehreren Stunden fand ich das Tier tot in Krampfstellung.

4,0—5,0 gr. Natr. benz., in die Vena jugularis des Kaninchens gespritzt, bewirkten nur eine leichte Steigerung der Puls- und Atemfrequenz, auch Zittern und eine geringe Benommenheit oder Schläfrigkeit habe ich einmal gesehen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Wenn wir die gefundenen Resultate noch einmal überblicken, so ergiebt sich für den *Kaltblüter* eine gewisse Uebereinstimmung in der Wirkung der untersuchten Fettsäuren und der Benzoësäure einerseits, der übrigen aromatischen Säuren andrerseits. Die Wirkung der erstgenannten charakterisirt sich vor allem durch einen Zustand wachsender Bewusstseinsstörung, zunehmender Benommenheit, die sich bis zu völligem Verschwinden jeder gewollten Lebensäusserung steigern kann. Auch Atmung und Reflexe sind in diesem Stadium der Vergiftung geschädigt oder fehlen ganz. Daneben finden sich Krampferscheinungen, die in ihrer Intensität zwischen Muskelflimmern, leichten Zuckungen, Kiefersperre und gewaltigem Tetanus schwanken, in Bezug auf das Stadium der Vergiftung sich verschieden verhalten und grösstenteils reflectorisch ausgelöst zu sein scheinen.

Andrerseits characterisirt sich die Wirkung der Salicyl- und Zimtsäure auf den Frosch durch zunehmende centrale Lähmung der Motilität, der Reflexe, der Atmung und des Herzens, wobei bei der Salicylsäure die Herzgiftwirkung stark im Vordergrunde steht.

Die hie und da auftretenden Krämpfe sind bei der Zimtsäurevergiftung deutlich reflectorisch ausgelöst, während dieser Ursprung für die geringeren Krämpfe der Salicylsäure sich nicht nachweisen lässt.

Für das *Kaninchen* erweisen sich die Fettsäuren und die Benzoësäure wenig wirksam. Neben der häufig auftretenden Respirationsstörung, die sich als leichte Steigerung der Atemfrequenz oder als Dyspnoe manifestirt, findet sich meist Zittern, Ataxie, auch leichte Krämpfe. Die Baldriansäure bewirkt zudem noch eine Schwächung auf motorischem Gebiet, die sich zuweilen (nach Einspritzung von Valermenthylester in die Jugularis) bis zu fast gänzlichem Verschwinden spontaner Bewegung steigert.

Dieselben Wirkungen hat auch die Salicyl- und Zimtsäure. Zu ihnen kommt für die Zimtsäure noch Herabsetzung der Reflexe und Sensibilität und motorische Lähmung, die bei der Salicylsäurevergiftung durch die kolossalen Krämpfe verdeckt wird.

B. Säureamide.

Von den Amiden, sowie äthylirten und methylirten Amiden habe ich folgende untersucht : Salicylamid, Salicyläthylamid und dessen Natronsalz, Salicyl- und Methylsalicylsäurediäthylamid; Zimtsäureamid und Zimtsäurediäthylamid; salzsaures Amidobenzoësäurediäthylamid; Valeriansäureamid, Valeräthylamid, Valerdiäthyl- und dimethylamid, Valermenthylamid; Milchsäureamid, Milchsäurediäthyl-, dimethyl- u. diamylamid; Toluolsulfonsäurediathylämid.

I. Salicylsäureamide.

Ich beginne wiederum mit den der Salicylsäure entstammenden Präparaten, und zwar mit

A) *Salicylamid.*

Das Salicylamid, $C_6H_4(OH)—C\begin{matrix}\diagup O \\ \diagdown NH_2\end{matrix}$, feine rötlich-gelbe Nadeln, Schmelzpunkt 138°, löslich in Alkalien, etwas in kaltem, leichter in heissem Wasser, leicht in Alcohol, Aether, Aceton, etc.; kalt schwer, warm leichter löslich in Olivenöl.

Auszug aus Protokoll 39 ; 43 ; 55 ; 46 ; 47.

Ich brachte zunächst dem *Frosche* 0,1 gr. des fast gänzlich unlöslichen Körpers in Substanz in den Rückenlymphsack. Nach ca. 16 Std. (am nächsten Morgen) war das Tier total gelähmt, die Reflexe fehlten. zuweilen einige unregelmässige Atemzüge, das Herz schlug noch 3 Std. Darauf injicirte ich einem Frosch 0.015 gr. Salicylamid in 0,5 % Lösung in den Lymphsack. Sofort wurde die Atmung schwächer, das Tier blieb in Rückenlage; nach 20 Min. war es völlig gelähmt, auch die Reflexe waren schwächer, bis sie fast ganz erloschen. Allmählich liess auch die Herzthätigkeit nach. Die Nerven waren electrisch erregbar.

Ein *Kaninchen* von 2250 gr. Gewicht lag nach Eingiessung von 5,0 gr. Salicylamid in den Magen bald regungslos auf der Seite, Corneal- und Pupillarreflex fehlten, sonstige Reflexe vorhanden. Nach ca. 30 Min. lässt sich das Tier in jede Stellung bringen, macht nur noch matte Bewegungen mit dem Kopfe. Auf tiefe Nadelstiche reagiert es nicht. Die Muskeln haben einen starken Tonus, die Hinterpfoten sind steif ausgestreckt, die Vorderpfoten straff gespannt, zittern zuweilen. Die Atmung wird oberflächlich, wenig beschleunigt; Bauch und Rücken sind bretthart gespannt. Nach 3 Std. getötet.

Section : Subpleurale Blutungen, seröser Erguss ins Pericard. Stauungsleber.

Es unterscheidet sich also die Wirkung des Salicylamids von der des Natr. salicyl. auf den Frosch dadurch, dass bei ersterem Herz u. Atmung relativ lange sufficient bleiben. Beide bewirken Abnahme, bez. Lähmung der Reflexe und Motilität.

Beim Kaninchen schwinden nach Injection des Salicylamid die beim Natronsalz so gewaltigen klonisch-tonischen Krämpfe bis zu schwachem

Zittern und gesteigertem Muskeltonus. Um so deutlicher tritt daher die Narkose in Erscheinung mit völliger sensibler und motorischer Lähmung, während die Reflexe erhalten bleiben.

B) *Salicyläthylamid.*

Vom Aethylamid der Salicylsäure standen mir zwei Präparate zur Verfügung, nämlich das ganz unlösliche Salicyläthylamid, das dem *Frosch* in Dosen von 0,1 gr. in Substanz in den Lymphsack geschoben werden musste, und das leicht lösliche Natronsalz derselben, das in Gaben von 0,01 gr. in 10 % Lösung sbct. injicirt wurde. Natürlich waren von ersterem weit grössere Gaben notwendig, da es, wie ich mich nach dem Tode des Frosches überzeugte nur zum kleinsten Teil resorbirt wurde.

Das Salicyläthylamid $C_6H_4(OH)CONH(C_2H_5)$ ist ein weisses Pulver Sp. 65°, leicht löslich in Alcohol und Aether, schwer in Wasser, während das Natronsalz gut wasserlöslich ist.

Auszug aus Protokoll 140; 142; 146; 148 und 19; 20; 23; 24; 26.

Die Wirkung beider Präparate ist fast die gleiche. Bei anfangs gesteigerten Reflexen trat beim *Frosch* Kiefersperre ein, ferner Krämpfe der Rumpfmuskulatur, krampfhaftes Ausschlagen der Beine mit Lidschluss; das Tier wird bald matter, erhebt sich nur mühsam aus der Rückenlage; endlich schlagen die Versuche, sich zu erheben, ganz fehl. Die Reflexe nehmen ab, die Krämpfe fehlen jetzt, lange Atempausen treten ein, oder die Atmung fehlt ganz. Sensibilität ist erloschen, und schliesslich tritt auch völlige centrale schlaffe motorische Lähmung ein. Während sich die mit dem einfachen Salicyläthylamid behandelten Tiere langsam erholen, gehen die anderen, wohl infolge der langsam immer fortdauernden Resorption des Natronsalzes des Salicyläthylamids zu Grunde.

Zu bemerken wäre noch, dass die Krämpfe ausblieben, wenn ich 0,025 gr. des Natronsalzes in 1/4-stündigen Pausen in Dosen von je 0,005 gr. dem Frosch injicirte, während die sonstigen Erscheinungen die gleichen waren.

Auch auf das *Kaninchen* haben beide homologe Substanzen die gleiche Wirkung; nur ist das Salicyläthylamid, das in Dosen von 4 gr. per os gegeben wurde, weit schwächer wirksam als sein Natronsalz, eine Differenz, die offenbar in den verschiedenen Resorptionsbedingungen der beiden Darreichungsweisen ihre Erklärung findet. Das Gewicht jedes der beiden Tiere betrug ca. 1850 gr.

Bei dem Natronsalz zeigte sich nun zuerst Ataxie, besonders des Hinterteils, taumelnder, schwankender Gang, der bei dem einfachen Salicyläthylamid fehlte. Beider Wirkung eigen ist die bald auftretende Mattigkeit, die wiederum am stärksten und zuerst das Hinterteil befällt. Das Tier kriecht nur mehr, das Hinterteil fällt zur Seite, die Vorderpfoten rutschen nach vorn. Bald lässt sich das Tier in jede Lage bringen; die Lähmung ist bei dem einen vollständig, bei dem anderen fast völlig. Reflexe, Atmung und Sensibilität bleiben intact. Später traten bei dem mit reinem Salicyläthylamid behandelten Tiere noch Zittern und Muskelwogen auf. Beide Tiere erholten sich relativ schnell.

c) *Salicyldiäthylamid.*

Auch vom Diäthylamid der Salicylsäure standen mir 2 Präparate zu Gebote, das Diäthylamid der einfachen Salicylsäure und das der Methylsalicylsäure.

Salicyldiäthylamid $C_6H_4(OH)C\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown N(C_2H_5)_2 \end{matrix}$ ist ein weisses Pulver, dessen Fp. bei 102—103° liegt, schwer löslich in H_2O, aus diesem auskrystallisirbar, leicht löslich in Alkohol.

Methylsalicylsäurediäthylamid $C_6H_4\begin{matrix} \diagup OCH_3 \\ \diagdown C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown N(C_2H_5)_2 \end{matrix} \end{matrix}$ leicht zerfliessende Krystalle, schwer löslich in H_2O, leicht in heissem Alcohol. Sp. 185° bei 20 mm. Druck.

Nach NEBELTHAUS Behauptung ist der Gehalt des Säurekomponenten aromatischer Amide an Methyl- oder Aethylgruppen ohne wesentlichen Einfluss auf die Wirkung. Diese Beobachtung wird auch durch meine Versuche bestätigt.

Auszug aus Protokoll 22; 25; 87; 90; 92; 145; 154; 155 und 31; 33; 37; 83.

Injicirte ich einem *Frosch* von einer der beiden Substanzen 0 01 gr. in 1—2% Lösung, so sah ich folgendes: Der Frosch wird bald matt und kraftlos, sitzt nicht mehr aufrecht, sondern liegt platt zu Boden. Die Atmung wird leise und langsam und hört bald ganz auf; ebenso schwinden allmählich die Reflexe, die Sensibilität scheint zu erlöschen, jede Bewegung fehlt. Dazu kommt nach Injection des Methylsalicylsäurediäthylamids noch Kiefersperre. Nach wenigen Stunden haben sich die Tiere erholt.

Für die Wirkung auf das *Kaninchen* ist zu bemerken, dass das Diäthylamid der methylirten Salicylsäure wesentlich stärker wirkt, als das der einfachen; 1,5—2,0 gr. von ersterem in den Magen gegossen haben ungefähr die gleiche Wirkung wie 5,0 gr. von letzterem bei gleicher Applikationsweise: Das Tier wird unruhig, horcht in die Luft, springt an den Wänden hoch, macht wunderliche Sätze. Puls und Atmung ist beschleunigt, die Ohrgefässe von wechselnder Füllung. Nach längrer Zeit tritt Ataxie auf, starkes Schwanken, das Tier sucht Stützpunkt an der Wand des Käfigs. Bald setzen nun Krampferscheinungen ein, krampfhafte Sprünge, Tonus der Nackenmuskulatur zieht den Kopf nach hinten. Ganz plötzlich erfolgen nun kolossale klonische Krämpfe die das Tier umherschleudern, dass mehrere Rippen fracturiren.

Diese Krämpfe waren, obschon auch vorhanden, bei dem Methylsalicyldiäthylamid nicht so eminent stark ausgeprägt, als bei dem der einfachen Salicylsäure, während bei ersterem mehr die tetanischen Krämpfe, die auch bei letzterem nicht fehlten, mehr in den Vordergrund traten. Ein Streckkrampf folgte dem anderen, die wunderlichsten Stellungen wurden geschaffen; dabei bestand Nystagmus und schnarchende, dyspnoïsche Respiration. Im Krampf erfolgte der Tod.

Section des mit Methylsalicylsäurediäthylamid behandelten Tieres: Zahlreiche subpleurale Blutungen in der Lunge. Mesenterialgefässe stark gefüllt. In der Magenschleimhaut und in den Nieren zahlreiche punktförmige Blutungen.

Section des mit Salicyldiäthylamid behandelten Tieres: Schaumige Flüssigkeit in Larynx und Trachea. Alte subpleurale Hämorrhagien. In Leber und Nieren Stauung. Mehrere Rippenfracturen.

Ein Rückblick auf die bisherigen Versuche lehrt uns, dass die verwandten Salicylsäurepräparate, einschliesslich des Natrium salicyl., fast ganz gleiche Wirkung auf den Kaltblüter haben, abgesehen von Differenzen der Intensität. Eine kleine Ausnahme machen die einfach äthylirten Amide, bei denen dem Stadium der Reflexlähmung ein kurzes Stadium der Reflexsteigerung und Reflexkrämpfe vorausgeht. Krämpfe fehlen nach Eingabe von Salicylamid und Salicyldiäthylamid. Die Herzgiftwirkung der Salicylsäure scheint bei allen ihren Amiden abgeschwächt zu sein. Die Sensibilität ist in Anbetracht der motorischen Lähmungserscheinungen oft nicht sicher zu prüfen. Ueber sie wurde nur berichtet, soweit sich sichere Anhaltspunkte finden liessen.

Somit ergiebt sich als die allen Präparaten eigene Hauptwirkung centrale, motorische Lähmung, Lähmung der Reflexe, Atmung und, soweit festzustellen war, der Sensibilität. Dazu kommen für die Mehrzahl noch Krämpfe.

Nach ihrer Wirkung auf den Warmblüter lässt sich diese Einheitlichkeit der Salicylpräparate nicht in gleichem Masse behaupten. Im wesentlichen gruppiren sich das Salicylamid und das Aethylamid einerseits und das Natr. salicyl. und das Diäthylamid der Salicyl- und Methylsalicylsäure andrerseits zusammen.

Centrale motorische Lähmung bei intacten Reflexen, wenig veränderter Atmung ist die Hauptwirkung der ersten Gruppe. Daneben kommt hie und da Ataxie, Zittern und Muskeltonus vor. Das Salicylamid scheint auch die Sensibilität zu lähmen, wie es sich überhaupt als das wirksamere erweist.

Bei der zweiten Gruppe wird die lähmende Wirkung durch die mächtigen Krämpfe völlig verdeckt. Es ist interessant, dass diese kolossalen Krämpfe der Salicylsäure, die sich beim Salicylamid und Aethylamid höchstens als Zittern andeuten, bei den Diäthylamiden in so gewaltigem Umfang sich wieder geltend machen, ebenso wie die Unruhe, die Dyspnoe, Puls- und Atemfrequenz. Die Ataxie, welche die Diäthylamide bewirkten, ist mir beim Natronsalz nicht aufgefallen.

2. Amide der Zimtsäure.

a) *Zimtsäureamid.*

$C_6H_5(CH) = (CH)—C\genfrac{}{}{0pt}{}{\nearrow O}{\searrow NH_2}$, ein weisses Pulver, Fp. 141,5°, wenig löslich in kalten Wasser, unlöslich in heissen Alcohol.

Auszug aus Protokoll 139; 141; 144.

Das Zimtsäureamid wurde dem *Frosch* in Dosen von 0,05—0,1 gr. in Substanz in den Rückenlymphsack geschoben. Etwa 30 Min. nach Einverleibung des Präparates wird der Frosch matt und matter, seinen kraftlosen Bemühungen gelingt es schwer, sich aus der Rückenlage zu erheben, die Atmung ist schwach und von grossen Pausen unterbrochen, Spontanbewegung fehlt, während zunächst die Reflexe noch gut sind. Nach mehreren Stunden fehlen auch diese, das Tier scheint tot zu sein, doch schlägt das Herz noch leidlich gut. Nach mehrere Tagen erst erfolgt der Tod.

Weiter gab ich einem *Kaninchen* von 1760 gr. Gewicht 2,5 gr. Zimtsäureamid per os. Puls und Atmung wurden beschleunigt, das Hinterteil fiel beim Springen zur Seite, das Tier zitterte lebhaft und schwankte beim Gehen. Bald konnte es nur noch kriechen und fiel dabei zur Seite, verharrte regungslos in Seitenlage. Die Speichelsekretion schien vermehrt. Das Zittern wurde stärker, horizontaler Nystagmus, Reflexe normal. Das Tier hob den Kopf, versuchte vergebens sich fortzubewegen. Nach passiver Bewegung der Beine starker Tremor, erhöhter Muskeltonus. Bald wurden die Reflexe schwächer, das Tier war ganz gelähmt. Starker Muskeltonus und reflectorisches Zittern.

Am Nachmittag lag das Tier bewegungslos, röchelnd da. Tod über Nacht.

Section : Vereiterte alte Operationswunde am Halse, zwei Abscesse in der Bauchhaut. In der Lunge zahlreiche gelbe Punkte (Sepsis).

Somit entspricht die Wirkung des Zimtsäureamids auf Kaltblüter wie Warmblüter der des Natr. cinnamylicum. Abnahme, bez. Lähmung der Atmung, Reflexe und Motilität beim Frosch, aber keine Krämpfe; beim Kaninchen beschleunigter Puls und Atmung, Ataxie, Zittern, motorische Lähmung und schliessliche Herabsetzung der Reflexe.

B) *Zimtsäurediäthylamid.*

$C_6H_4(OH)CON(C_2H_5)_2$, ein braunweisses bis gelbliches Pulver, schwer löslich in H_2O, unlöslich in Alcohol. Fp. 70°

Auszug aus Protokoll 27—30; 32; 156.

Ich gab dem *Frosch* 0,1 gr. Zimtsäurediäthylamid in Substanz in den Rückenlymphsack. Nach ca. 30 Min. wird die Atmung schwächer, der Frosch ist kraftlos, erhebt sich nicht mehr aus der Rückenlage. Die Reflexe sind anfangs sehr lebhaft, Kiefersperre. Allmählich werden auch die Reflexe schwächer, die Motilität erlischt völlig, die Atmung hört auf, die Augen sind von der Lidmembran bedeckt, aber das Herz schlägt noch gut. Die Lähmung ist central. Nach einigen Stunden steht auch das Herz still.

Dem *Kaninchen* (1925 gr. schwer) goss ich 2,0 gr. Zimtsäurediäthylamid durch die Sonde in den Magen. Nach 30 Min. begann die Ataxie, besonders das Hinterteil schwankte stark hin und her. Das Tier fiel bald auf die Seite, die Extremitäten waren steif ausgestreckt, vordere und hintere convergirend. Der Rücken war krumm gebogen, die Löffel hochgestreckt, der Schwanz erhoben. Die stark erweiterten Pupillen reagierten nicht auf Lichteinfall, Cornealreflexe schwach, Herz und Atmung gut. Bei dem schwachen Versuch, den Kopf zu erheben, wird dieser krampfhaft im Bogen zurückgeschleudert. Und nun setzen klonische Krämpfe ein, besonders Laufkrämpfe. Die

Glieder werden wieder weich, Schwanz und Löffel sinken nach unten. Die Reflexe fehlen gänzlich, das Tier ist völlig gelähmt. Nur zuweilen noch schwache klonische Krämpfe. Die Narkose ist vollständig, auch die Sensibilität scheint gelähmt. Puls und Atmung sind eher verlangsamt. Am nächsten Morgen wurde das Tier tot gefunden.

Section : Alte subpleurale Hämorrhagien, alter Abscess am Bauche. Starke Nephritis.

Bei einem anderen Tiere schien das Zimtsäurediäthylamid Blutgiftwirkung zu haben; u. a. wurde in der unmittelbar nach dem Tode entnommenen Galle spektroskopisch Blut nachgewiesen.

Aus den eben beschriebenen Versuchen ergiebt sich also für die Zimtsäurepräparate eine weitgehende Uebereinstimmung der Wirkung auf Kaltblüter und Warmblüter. Die Wirkung auf den Frosch besteht in stetiger Abnahme der Atmung, Reflexe und Motilität bis zu völliger Lähmung, der nach Injection des Diäthylamids ein Stadium der Reflexsteigerung, begleitet von Kiefersperre, vorausgeht.

Bei Warmblütern bewirkten die Zimtsäurepräparate Ataxie, Zittern, erhöhten Muskeltonus, Abnahme der Reflexe, wohl auch der Sensibilität, motorische Lähmung. Die Wirkung auf die Cirkulation und Respiration ist verschieden und äussert sich bald in Dyspnoe, bald in Zunahme oder Abnahme der Puls- und Atemfrequenz. Ausserdem erzeugt das Diäthylamid noch klonische Krämpfe.

3. Salzsaures Amidobenzoësäurediäthylamid.

$(CH)_2$-NH_2-$(CH)_2CON(C_2H_5)_2$, ein weisses, leicht wasserlösliches Pulver. Fp. 70°, Sp. 190° bei 25 mm. Druck.

Auszug aus Protokoll 76; 78; 80: 82: 85; 99.

Ich injicirte davon dem *Frosch* 0,025—0,05 gr. in 5 % neutraler Lösung. Nach einigen lebhaften Schmerzensäusserungen wird das Tier matt, die Atmung fehlt, die anfangs lebhaften Reflexe werden schwach, das Tier wird ganzlich gelähmt. Die Herzaction ist langsam, Nerven electrisch gut erregbar.

Einem *Kaninchen* von 2390 gr. Gewicht injicirte ich etwa 1,5—2,0 gr. salzsaures Amidobenzoësäurediäthylamid (genaue Angabe der Dosis ist unmöglich, da durch Zerbrechen der Spritze eine unbestimmbare Menge der Lösung verloren ging; weitere Quantitäten standen mir nicht zur Verfügung). Irgend welche Vergiftungserscheinungen sah ich danach nicht auftreten.

Aus der Reihe der Fettsäuren, bez. der Oxyfettsäuren habe ich mehrere Amide der Baldrian- und Milchsäure an Frosch und Kaninchen gepruft.

4. Valeriansäureamide.

a) *Valeramid.*

$CH_3(CH_2)_3CONH_2$, weissliche, leicht zerfliessende Blättchen, leicht löslich in Wasser und Alcohol. Fp. 126—128°, Sp. 230—232°.

Auszug aus Protokoll 34; 38; 41; 51; 59.

Vom Valeramid gab ich dem *Frosch* 0,15 gr. in 5 % Lösung sbct. Das Tier wird matt, liegt platt zu Boden, die Reflexe sind träge. Nach 50 Min. ist der Frosch gänzlich gelähmt, die Reflexe fast ganz erloschen, die spärliche Atmung von langen Pausen unterbrochen. Nach 70 Min. Muskelflimmern und feiner Tremor, der bald von klonischen Krämpfen gefolgt ist. Mit ihrem Schwinden kehrt Atmung und Bewegungsfähigkeit wieder, das Tier erholt sich innerhalb weniger Stunden.

Ein *Kaninchen* von 1875 gr. Gewicht erhielt 3,0 gr. Valeramid in 10 % Lösung unter die Haut gespritzt. Nach 15 Min. taumelt das Tier, besonders das Hinterteil schwankt und fällt zur Seite. In dieser Stellung verharrt es ruhig während längerer Zeit. 2 Tage darauf starb das Tier.

Section : Pneumonie.

B) *Valeräthylamid.*

$CH_3(CH_2)_3CONH(C_2H_5)$, farblose Flüssigkeit, löslich in Wasser.

Das Aethylamid der Baldriansäure wurde dem *Frosche* in Dosen von 0,025—0,05 c.c. in 5 % Lösung in den Lymphsack gespritzt. Die rasch auftretende Herabsetzung der Atmung, Reflexe und Motilität ging bald in totale Lähmung dieser 3 Functionen über. Dabei zeigten sich Nerven und Muskeln nur für starke electrische Ströme erregbar : auffallend war ferner die rasche Erschöpfbarkeit der Nerven nach mehreren electrischen Reizungen. Die Sensibilität blieb erhalten, der Frosch schrie bei starker electrischer Reizung.

Dann spritzte ich einem 2420 gr. schweren *Kaninchen* 2,5 c.c. Valeräthylamid unter die Haut. Nach ca. 30 Minuten zeigte sich eine zunehmende Parese besonders des Hinterteils bei intacten Reflexen. Das Tier fiel auf die Seite. Bald traten ruckweise Zuckungen der Extremitäten ein und Zittern bei Berühungen, akustischen und optischen Reizen. Die Atmung wurde mehr und mehr dyspnoïsch, die Pupillen eng, reagirten nicht mehr. Der Puls war etwas beschleunigt.

c) *Valerdiäthylamid.*

$CH_3(CH_2)_3CON(C_2H_5)_2$, eine farblose Flüssigkeit, leicht löslich in Aether und Alcohol, schwerer in Wasser, leicht mischbar mit Olivenöl. Sp. 207—210°. Es wird unter dem Namen « Valyl » therapeutisch verwandt.

Auszug aus Protokoll 55—57; 60; 64; 81; 91.

Nach Injection von Valerdiäthylamid in den Lymphsack des *Frosches* sieht man schon bei kleinen Dosen von 0,01—0,04 c.c. Lähmung der Atmung, Motilität und Reflexe, wozu bei den grössten Dosen bald Herzstillstand kommt. Electrische Erregbarkeit der Nerven ist erhalten.

Beim *Kaninchen* (1920 gr. schwer) sah ich nach subcutaner Injection von 0,24 c.c. Valerdiäthylamid (40 % Lösung) lebhafte Unruhe und Aufregung. Das Tier springt unruhig umher, macht Männchen, horcht in die Luft, steigt an den Wänden hoch, ist geslechtlich erregt, springt auf ein andres, im Käfig befindliches Tier (ebenfalls ein Bock). Die Löffelgefässe sind bald erweitert, bald verengt, Puls- und Atemfrequenz erhöht.

Nach Injection von 0,8 Valerdiäthylamid folgten dem eben geschilderten Zustande

noch starkes Zittern, keuchender Atem, endlich kolossale klonische Krämpfe, das Tier überschlägt sich, fällt zur Seite, Krämpfe der Nackenmuskulatur. Die Augen sind weit geöffnet, Pupillen eng. Der Kopf wird tonisch nach hinten gezogen. Auch Laufkrämpfe traten auf. Corneal- und sonstige Reflexe fehlen, ebenso spontane Bewegung. Die Löffelgefässe sind wechselnd gefüllt, starker Speichelfluss. 35 Min. nach der Injection starb dass Tier.

Section : Verschiedene Hämorrhagien in der Lunge. Coronargefässe des Herzens stark gefüllt. Leberläppchen deutlich, Stauung. Mesenterialgefässe stark gefüllt.

Bei einem dritten Kaninchen, dem ich 1,5 c.c, Valerdiäthylamid subcutan injicirte, kamen zu den eben geschilderten Erscheinungen noch ausgesprochne tetanische Krämpfe und Spasmen. Nach Aufhören der Krämpfe bot das Tier noch das Bild der reinen Narkose : vollständige centrale motorische Lähmung, Sensibilität scheint auch gelähmt, Ohrreflexe fehlen, Cornealreflexe erhalten.

Bemerkenswert ist die Uebereinstimmung der Wirkung des Valerdiäthylamids und des Salicyl- und Methylsalicyldiäthylamids am Warmblüter in den verwandten Dosen. Bei den beiden Salicylpräparaten sah ich freilich das Bild der Narkose nie so rein und klar auftreten, wie bei dem letzten Versuch mit Valerdiäthylamid nach Ablauf der Krämpfe. Auch wird das gesamte Vergiftungsbild bei ben Salicylpräparaten durch die von ihnen bewirkte Schädigung der Herzthätigkeit etwas modificirt. Auch das Diäthylamid der Zimtsäure macht ein analoges Bild, wennschon hier die Krämpfe nicht die immense Intensität erreichen wie bei dem der anderen Säuren. Auch hier war die Narkose ganz deutlich.

D) *Valerdimethylamid.*

$CH_3(CH_2)_3CON(CH_3)_2$ ist eine farblose Flüssigkeit, leicht löslich in Wasser, Aether und Alcohol. Sp. 188—192°.

Auszug aus Protokoll 49; 50; 52; 54.

Das Dimethylamid der Valeriansäure wirkt schwächer als das Diäthylamid ; Dosen von 0,05—0,1 c.c. in subcutaner Injection bewirkten beim *Frosch* Lähmung der Atmung. Reflexe, Motilität und Sensibilität, also völlige Narkose.

2,0 c.c. Valerdimethylamid, einem 1685 gr. schweren *Kaninchen* sbct. injicirt, bewirkten geringe Herabsetzung der Respirations- und Steigerung der Pulsfrequenz. Das Hinterteil schwankte beim Gehen und fiel zu Seite. Jetzt lag das Tier mit halbgeschlossnen Augen platt zu Boden, liess sich in jede Lage bringen, ohne sich zu wehren. Sensibilität und Reflexe waren herabgesetzt. Die Lähmung war nicht vollständig, doch sehr beträchtlich. Löffelgefässe von wechselnder Füllung. Krampferscheinungen fehlten völllg.

E) *Valermenthylamid.*

$CH_3(CH_2)_3CONH(C_{10}H_{19})$, ein weisses Pulver, unlöslich in H_2O, löslich in Benzol. Fp. 310°.

Auszug aus Protokoll 58 und 61.

Vom Valeriansäurementhylamid sah ich nach den von mir gegebenen Dosen (dem

Frosch 0,05 gr. in Substanz, dem *Kaninchen* 2,0 gr. in Emulsion in den Magen) keinerlei Wirkung.

Vergleichen wir die einzelnen Baldrianpräparate in Bezug auf ihre Wirkung auf den Kaltblüter mit einander, so fällt zunächst auf, dass bei keinem der Amide wieder der beim Valermenthylester auftretende Zustand der Benommenheit beobachtet wurde, dass vielmehr der Mangel spontaner Bewegungen seinen Grund in einer reinen centralen motorischen Lähmung zu haben schien. Die Wirkung des Natr. valerian ist, wie oben schon gesagt, in dieser Richtung schwer zu deuten.

Im übrigen zeigten die sämtlichen Amide der Baldriansäure — soweit sie überhaupt wirksam waren und abgesehen von Differenzen der Intensität — dieselbe lähmende Wirkung auf Atmung, Reflexe und Motilität. Das Verhalten der Sensibilität war auch bei den Valeriansäureamiden ein verschiedenes. Krämpfe bewirkte beim Frosch nur das einfache Amid, aber auch diese waren wenig heftig.

Auch für die Wirkung auf den Warmblüter ergiebt sich als gemeinsame Eigentümlichkeit der Baldriangruppe die Narkose. Nur angedeutet beim Natr. valerianic., schwach entwickelt beim Valeramid, wächst ihre Intensität mit Einführung von Aethyl- oder Methylgruppen in den NH_3-Rest. Ausser der Narkose erzeugen die meisten Baldrianpräparate Ataxie, einige auch Krämpfe, die beim Diäthylamid am stärksten ausgesprochen sind.

5. Milchsäureamide.

a) *Milchsäureamid.*

Das Milchsäureamid, CH_3-CHOH-$CONH_2$, bildet weisse, glänzende Blättchen mit dem Sp. bei 47°; löslich in Wasser, Sprit, Alcohol, schwer löslich in Benzol, Aether, unlöslich in Ligroïn.

Auszug aus Protokoll 157; 158; 160; 161; 163; 168; 170.

Das Milchsäureamid, dem *Frosch* in kleiner Dosis von 0,15 gr. in den Lymphsack gespritzt, bewirkt heftigen, reflectorischen Tetanus mit schwachen klonischen Zuckungen, genau das Bild der NH_3-Vergiftung, wie es aber schon bei Vergiftung mit Natr. lacticum auftritt. Zu diesen Krampferscheinungen kommen nach Injection grösserer Gaben von 0,5 gr. noch die Erscheinungen der Lähmung bez. des Comas. Das Tier liegt zusammengekauert, die Extremitäten fest angezogen, die Augen geschlossen, die Atmung ganz leise, ohne jede Bewegung und ohne Reflexe. Beim Versuch den Frosch in Rückenlage zu bringen, erwacht er, macht heftige Abwehrbewegungen, um alsbald in die frühere Benommenheit zurückzusinken, die mehr und mehr zunimmt, sodass er bei vorsichtigem Umdrehen auch in Rückenlage verharrt. Die Atmung bleibt relativ gut. Inzwischen setzen die Krämpfe ein, nach deren Ablauf das Tier sich schnell erholt.

Auch beim *Kaninchen* hatte das Milchsäureamid kaum eine intensivere Wirkung als das Natronsalz. Ich spritzte einem 2250 gr. schweren Tiere 5,0 gr. in 25 % Lösung sbct. ein. Atmungs- und Pulsfrequenz schnellten beträchtlich in die Höhe, das Tier zitterte lebhaft, sonst war nichts anormales zu bemerken, besonders konnte ich eine leicht narkotische Wirkung, die HANS MEYER in seiner Arbeit (1): *Zur Theorie der Alkoholnarkose*, dem Milchsäureamid zuschreibt, für das Kaninchen nicht feststellen. Weitere Erscheinungen sah ich auch nach intravenöser Injection von 2,0 gr. in 10 % Lösung, die ich einige Tage später bei demselben Tier vornahm, nicht, ausser vielleicht einer geringen Dyspnoe.

B) *Milchsäurediäthylamid.*

$CH_3.CHOH.CON(C_2H_5)_2$, ist eine bräunliche Flüssigkeit. Sp. bei 5 mm. Druckca. 110°, bei gewöhnlichem Druck 226—229°. Gut löslich in H_2O.

Auszug aus Protokoll 159; 162; 164; 165; 174; 181.

Vom Lactdiäthylamid injicirte ich dem *Frosche* 0,1 c.c. in 10 % Lösung. Die Atmung wurde unregelmässig, das Tier wurde dösig, erhob sich nur auf Reizung aus der Rückenlage, die Reflexe waren schwach. Die Sensibilität war herabgesetzt, Bewegungen selten, aber kräftig, die Atmung hörte ganz auf, ebenso die Reflexe; leises Muskelflimmern. Zuweilen sieht man noch kräftige Spontanbewegung, doch lässt sich das Tier ohne Widerstand in jede Lage bringen.

Injicirte ich grössere Dosen, 0,5 c.c., so war das Bild der Benommenheit weniger deutlich, vielmehr waren alle Functionen des Centralnervensystems völlig aufgehoben. Die Herzaction blieb kräftig.

Am *Kaninchen* wurde das Diäthylamid der Milchsäure in subcutaner und intravenöser Injection versucht. Die subcutane Injection von 5,0 c.c. in 50 % Lösung machte lebhafte Unruhe, Beschleunigung der Atmung und des Pulses, Zittern, Schwanken, beständigen Pupillenwechsel und schliesslich heftige klonische und tonische Krämpfe. Eine narkotische Wirkung fehlte aber dem Lactdiäthylamid gänzlich.

Bei intravenöser Injection von 2,0 in 10 % Lösung traten schon auf dem Brett heftige Krämpfe ein, die nach dem Abschnallen noch längre Zeit anhielten. Der Puls war beträchtlich, die Atmung weniger beschleunigt. In den Pausen zwischen den Krämpfen sowie nach ihrem endgiltigen Aufhören war an dem Tiere etwas Besonderes nicht zu bemerken

c) *Milchsäuredimethylamid.*

$CH_3.CHOH.CON(CH_3)_2$, ist eine gelbliche Flüssigkeit, die sich am Licht und in organischen Lösungsmitteln braun färbt. Sp. ca. 90°. Gut wasserlöslich.

Auszug aus Protokoll 166; 167; 169; 171—173; 175.

Das Dimethylamid der Milchsäure, dem *Frosch* in Dosen von 0,25—0,5 injicirt,

---

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 42. Bd., 1899.

giebt das gewöhnliche Bild der Narkose: Allmähliches Nachlassen und schliesslich gänzliches Aufhören der Atmung, Reflexe, Sensibilität und Motilität. Bei den grösseren Dosen tritt die volle Wirkung fast unverzüglich ein, nach wenigen Minuten steht auch das Herz still und contrahirt sich nur noch auf Reizung.

Auf das *Kaninchen* (1460 gr. schwer) hatte die subcutane Injection von 5,0 c.c. Lactdimethylamid in 50 °/o Lösung keine weitere Wirkung als Erhöhung der Puls- und Atemfrequenz. Auch die intravenöse Injection von 2,0 c.c. in 50 °/o Lösung bewirkte bei einem 2180 gr. schweren Kaninchen nur eine Erhöhung der Puls- weniger der Atemfrequenz. Das Tier verhält sich sehr ruhig und macht einen kranken Eindruck. In wie weit auch diese geringen Erscheinungen auf den deletären Einfluss der hochconcentrirten Lösung auf die roten Blutkörperchen zurückzuführen sind, ist nicht untersucht worden.

D) *Milchsäurediamylamid.*

$CH_3.CHOH.CON(C_5H_{11})_2$, ist eine wasserlösliche, gelbliche Flüssigkeit, die bei 8 mm. Druck bei 150° siedet.

Auszug aus Protokoll 176—180; 182.

Als letztes der Milchsäurepräparate wäre noch das Diamylamid zu nennen, das, in grössen Dosen von 0,25—0,5 c.c. dem *Frosche* injicirt, ebenfalls das Bild der reinen Narkose mit völliger Lähmung der Atmung, Reflexe, Sensibilität und Motilität macht. Auch leichte tonische Krämpfe habe ich gesehen. Die Herzaction ist verlangsamt und hört endlich ganz auf. Die Nerven sind electrisch erregbar.

Injicirt man indessen kleinere Dosen von 0,05—0,1 c.c., so tritt auch hier wie beim Diäthylamid der Zustand der Benommenheit auf, der sich mit Kiefersperre und leichten Krämpfen kombinirt.

Am *Kaninchen* trat die Amylwirkung deutlich zu Tage: heisse Löffel mit erweiterten Gefässen, kalte hintere Extremitäten. Ausser diesen Erscheinungen trat nach subcutaner Injection von 5 c.c. unverdünnten Milchsäurediamylamids bei einem 2180 gr. schweren Kaninchen lebhafte Unruhe auf, Exophthalmus; bald sinkt das Tier platt zu Boden auf den Bauch, und nun beginnen langanhaltende, heftige klonisch-tonische Krämpfe, geringe Beschleunigung der Atmung und Herzaction, motorische Lähmung, Speichelfluss, Dyspnoe.

Section: Alte subpleurale Blutungen. Magenschleimhaut, z. T. auffallend gerötet.

6. Toluolsulfonsäurediäthylamid.

$C_6H_4.CH_3.SO_2N(C_2H_5)_2$, wurde da es zufällig zur Stelle war, gleichfalls untersucht. Es ist ein feines weisses Pulver, fast in allen Lösungsmitteln leicht löslich, sehr schwer löslich aber in Wasser. Schmelzpunkt 60°, Sp. 190—195° bei 12—15 mm. Druck.

Auszug aus Protokoll 65; 67.

Dem *Frosch* gab ich 0,1 gr. Toluolsulfonsäurediäthylamid in Substanz in den Lymphsack, ohne eine Wirkung zu sehen.

Das *Kaninchen*, 2190 gr. schwer, zeigte sich nach Einverleibung von 5,0 gr. per os matt und machte einen kranken Eindruck.

ZUSAMMENFASSUNG.

Als Resultat der vorliegenden Versuche hätte sich also folgendes ergeben :

Die pharmakologische Wirkung der aliphatischen und aromatischen Säureamide ist Narkose. Diese Wirkung kommt auch den aliphatischen und aromatischen Säuren selbst zu, beim Kaltblüter in ganz gleichem Masse, beim Warmblüter nur der Zimtsäure, während bei den andren Säuren die narkotische Wirkung entweder ganz fehlt oder nur angedeutet ist durch Paresen, Lähmungen der Gleichgewichtsinnes etc.

Aus der Thatsache jedoch, dass das Natr. cinnamyl. eine völlige Narkose erzeugt, erhellt zur Genüge, dass der NH_3-Rest in der Carboxylgruppe nicht von principieller Bedeutung für die narkotische Wirkung der Amide ist.

Die Milchsäurederivate erzeugten beim Kaninchen keine Narkose.

Die Narkose des Frosches ist bei den einzelnen Substanzen nicht gleichwertig. Während sie sich bei den aromatischen Säuren und Amiden als reine Lähmung der motorischen, sensiblen und Reflexcentren darstellt, ist sie bei den Fettsäure- und Oxyfettsäurederivaten sowie beim Natrium benzoïc. zumeist bedingt durch einen Zustand der Bewusstseinsstörung, der Benommenheit, des Comas, nicht unähnlich dem Coma diabeticum, das ja von den meisten Klinikern auf eine Oxybuttersäurevergiftung zurückgeführt wird. Dieses Coma lässt sich naturgemäss auf der Höhe der Vergiftung von der Narkose im gewöhnlichen Sinne nicht mehr unterscheiden.

Neben der Narkose finden sich bei Vergiftung mit den Salzen und Amiden der fetten und aromatischen Säuren häufig Aufregungs- und Krampfzustände, die zum Teil genau den Typus der NH_3-Krämpfe tragen, was besonders beim Frosche in die Augen springt.

Diese Krampf- und Aufregungszustände sind beim Warmblüter am stärksten ausgesprochen nach Vergiftung mit den im NH_3-Rest doppelt äthylirten Amiden, so dass die Narkose z. T. durch sie verdeckt wird. Die methylirten oder einfach äthylirten Amide erzeugten beim Kaninchen keine Krämpfe, wenigstens keine Verstärkung derselben gegenüber denen der Natronsalze bez. einfachen Amide. Auch eine Verstärkung der narkotischen Wirkung liess sich für die methylirten Amide am Warmblüter nicht erkennen.

Die Diäthylamide der Salicylsäure, Methylsalicylsäure, der Zimt-, Baldrian-, und Milchsäure erzeugen durch die mächtigen Krampferscheinungen derartig unter einander übereinstimmende Wirkungen, dass

man sich dem Eindruck nicht verschliessen kann, dass die doppelte Aethylirung des NH_3-Componenten einen wesentlichen Factor für das Zuständekommen der Krämpfe bildet (1).

II. — Die krampferregende Wirkung.

Wir kämen nun zur Erörterung der zweiten Frage, der Frage, ob und in wie weit die zuweilen auftretenden Krämpfe und Erregungszustände auf eine Ammoniakwirkung zurückzuführen sind.

Es ist begreiflich, dass man nach NEBELTHAU's Arbeit, der bei seinen einschlägigen Versuch nur mit Amiden arbeitete, auf den Gedanken kommt, die Krämpfe als NH_3-Wirkung aufzufassen, obwohl N. selbst diesen Zusammenhang niemals direct behauptet, sondern nur die Aehnlichkeit mit NH_3-Krämpfen konstatirt. Ja HANS MEYER, dessen Institut NEBELTHAUS Arbeit entstammt, schreibt sogar ausdrücklich in seiner oben citirten Arbeit mit Rücksicht auf die uns interessirenden Körper : « Es bleibt natürlich zweifelhaft, ob es sich dabei in der That lediglich um NH_3- oder auch um eine eigenartige Amidwirkung handet; für letzteres spricht der Umstand, dass nach SCHULTZEN und NENCKI das Acetamid zum Teil unverändert ausgeschieden wird. » Auch aus FRÄNKEL's (2) Darstellung kann man leicht den Eindruck gewinnen, als sei Ammoniak das in Frage kommende Krampfgift.

Wie wir schon des öfteren erwähnten, ist allerdings auch bei einer Reihe der von uns untersuchten Körper die Aehnlichkeit mit NH_3 bezüglich der Krampferregenden Wirkung frappant. Besonders am Kaltblüter, bei dem ja die NH_3-Vergiftung so äusserst charakteristisch verläuft, kann man diese Aehnlichkeit oft aufs schönste feststellen. Schwerer schon sind die Krämpfe des Kaninchens nach NH_3-Vergiftung zu charakteririsen : ihre reflectorische Entstehung ist schwer, oft gar nicht nachweisbar; neben dem allgemeinen Tetanus bestehen in gleichem Masse Einzelconvulsionen, kurz das ganze Bild hat nichts so typisches an sich wie beim Kaltblüter. Bemerkenswert wäre höchstens die bei Ammoniakvergiftung auftretende Blutdrucksteigerung, die Beschleunigung und Verflachung der Atmung, Verlangsamung der Herzaction, also Vagusreizung. Aber

---

(1) Dieser Unterschied in der Wirksamkeit der doppelt äthylirten gegenüber den methylirten Amiden steht im Einklang mit bereits Bekanntem ; vergl. KIONKA, Lehrbuch der Toxicologie, S. 19. Danach « sind die äthylirten Körper im allgemeinen stärker auf das Centralnervensystem wirkend als die analogen methylirten ».

(2) FRÄNKEL : *Die Arzneimittelsynthese*. Berlin 1901, S. 352, 353.

auch die Vagusreizung ist natürlich, wo es sich einmal um Nervengiftwirkung handelt, kein hinreichendes Kriterium (1).

Aber schon nach NEBELTHAUS Versuchen, meine ich, war eine NH_3-Wirkung nicht recht wahrscheinlich; denn ist nicht abzusehen, weshalb bei den äthylirten und methylirten aromatischen Amiden und bei den aliphatischen Amiden eine NH_3-Abspaltung eintreten soll, die bei den einfachen aromatischen Amiden gar nicht oder nur in viel geringerem Masse zu stande käme.

Noch viel unwahrscheinlicher wird aber diese Annahme, nachdem unsere Versuche dargethan haben, dass die Krämpfe und Aufregungszustände gar nichts den Amiden eigentümliches sind, sondern ebenso gut schon nach Einverleibung der Natronsalze auftreten können, wo natürlich von einer NH_3-Abspaltung nicht die Rede sein kann. Auch liegt kein Anhaltspunkt vor, der uns berechtigte, die Krämpfe, die durch die Natronsalze erzeugt wurden, von denen ihrer Amide zu trennen, sie als durch andere Aetiologien bedingt aufzufassen.

Wenn somit der Gedanke an Ammoniak schon a priori nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, so wäre des weiteren noch die Frage zu erörtern, ob die NH_3-Mengen, die sich günstigsten Falles aus den eingespritzten Substanzen entwickeln können, überhaupt hinreichend gross sind, um Krampferscheinungen zu erzeugen.

Um diese Frage lösen zu können, war es vorerst nötig, die Schwellenwerte für Warm- und Kaltblüter festzustellen, d. h. zu konstatiren, welches die niedrigste Ammoniakmenge ist, die eben noch Krampferscheinungen hervorzurufen vermag.

Die niedrigste, von FUNKE in der oben erwähnten Arbeit angegebene Dosis, von der er beim Warmblüter noch Tetanus sah, ist 0,1. Für den Frosch macht er keine Angaben.

Ich spritzte nun selbst dem Kaninchen 10 % Lösungen von Ammonium carbonicum in die Jugularis und berechnete den Ammoniakgehalt der eingegossnen Dosen, um so den Schwellenwert zu ermitteln, und fand ebenfalls etwa 0,1 als niedrigste wirksame Dosis für Kaninchen von etwa 1500 gr. Gewicht.

Für den Frosch, dem ich 0,5 % NH_3-Lösungen unter die Haut spritzte, fand ich 0,004—0,0075 als wirksame Mindestdosis.

(1) Um die NH_3-Vergiftung zu studiren, habe ich selbst eine grosse Zahl von Experimenten an Fröschen und Kaninchen angestellt. Im übrigen vergleiche darüber die Arbeiten von: FUNKE und DEAHNA, Arch. f. Physiol. 9 und R. BÖHM, Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 2, 1874.

Mit diesen Zahlen wären nun diejenigen zu vergleichen, die das Höchstmass NH_3 bezeichnen, das sich günstigsten Falls aus unseren eingeführten Amiden entwickeln könnte, und wir finden hierfür folgende Zahlen :

Aus 0,01 Natronsalz des Salicyläthylamids	entstehen	0,00075 NH_3	*Frosch.*
» 0,15 Valeramid	»	ca. 0,025 NH_3	
» 0,15 Lactamid	»	ca. 0,028 NH_3	
» 0,05 Lactdiamylamid	»	ca. 0,0037 NH_3	

Aus 5,0 Salicylamid	entstehen	0,62 NH_3	*Kaninchen.*
» 5,0 Salicyldiäthylamid	»	ca. 0,44 NH_3	
» 1,5 Methylsalicyldiäthylamid	»	ca. 0,12 NH_3	
» 2,0 Zimtsäurediäthylamid	»	ca. 0,167 NH_3	
» 0,8 Valerdiäthylamid	»	ca. 0,088 NH_3	
» 2,0 Lactdiäthylamid	»	ca. 0,234 NH_3	
» 5,0 Lactdiamylamid	»	ca. 0,372 NH_3	

Diese zur Berechnung gezogenen Dosen haben alle heftige Krämpfe verursacht, und, wie man sieht, habe ich alle die Präparate unberücksichtigt gelassen, die nicht ausgesprochene Krämpfe verursachten, sondern nur etwa leichtes Zittern, Muskelflimmern, etc.

Vergleichen wir nun diese aus den einzelnen Präparaten sich möglicher Weise entwickelnden NH_3-Mengen mit den früher festgestellten Schwellenwerten, so ergiebt sich :

Von den beim Kaninchen krampferregenden Körpern kann in den angewandten Dosen nur einer nicht die zur Krampfwirkung nötige NH_3-Menge liefern, nämlich das Valerdiäthylamid (Valyl) mit 0,088 NH_3, und gerade dieses erzeugte besonders heftige Krämpfe; beim Frosche aber zwei, das Natronsalz des Salicyläthylamids mit 0,00075 NH_3 und das Milchsäurediamylamid mit 0,00372 NH_3.

Trotzdem also nur drei von den aufgeführten elf Körpern den Schwellenwert nicht erreichen, dürfte doch auch diese chemische Ueberlegung entschieden gegen die Auffassung sprechen, dass NH_3 bei unseren Versuchen das Krampfgift ist.

Denn einmal ist zu berücksichtigen, dass — vorausgesetzt, dass überhaupt Ammoniak abgespalten wird — doch wohl nicht der gesamte Stickstoff als NH_3 frei wird. Vom Acetamid wenigstens ist nachgewiesen, dass es zum Teil unverändert ausgeschieden wird. OVERTON(1) hat auf andre Weise nachgewiesen, dass die Krämpfe nach Acetamid nicht auf NH_3-Wirkung zurückzuführen sind.

(1) OVERTON : *Studien über die Narkose.* Iena 1901, S. 119.

Sodann ist zu bedenken, dass das möglicherweise abgespaltene Ammoniak doch nicht zu ein und derselben Zeit im Blute anwesend wäre, sondern dass Abspaltung und weitere Umwandlung, d. h. Entgiftung von NH_3, so ziemlich Schritt halten würden. Denn wenn thatsächlich NH_3-Wirkung in Frage käme, so wäre nur durch über lange Zeit protahirte Abspaltung die oft stundenlange Dauer der Krämpfe des Kaninchens zu erklären.

Bei Würdigung dieser beiden Momente muss man zu dem Schlusse kommen, dass die in der Zeiteinheit im Blute anwesende NH_3-Menge, wenn überhaupt vorhanden, so minimal klein ist, dass an eine krampferregende Wirkung derselben nicht im entferntesten gedacht werden kann.

Und schliesslich fehlen ja auch alle anderen Symptome der NH_3-Vergiftung, es fehlt, in den grösseren Dosen wenigstens, die krampferregend wirken, die Gefässverengerung, der Puls ist fast stets stark beschleunigt, also besteht keine Vagusreizung, die Atmung ist zwar meist auch beschleunigt, aber nicht verflacht, im Gegenteil findet sich häufig schwere Dyspnoe.

Aber gesetzt, diese Krämpfe wären dennoch auf NH_3-Wirkung zurückzuführen, so wäre a priori zu erwarten, dass die Krämpfe nach der Narkose aufträten und letztere um so schwächer würde, je mehr die Krämpfe zunehmen. Denn wie schon NEBELTHAU und H. MEYER hervorheben, ist höchst wahrscheinlich die Narkose nicht als Wirkung irgend welcher Spaltungsproducte der Amide aufzufassen, sondern ihrem ungespaltenem Molekül zuzuschreiben.

Und umgekehrt die Narkose als ein Abklingen der NH_3-Vergiftung aufzufassen, ist bei den minimalen, möglicher Weise entstehenden NH_3-Mengen nicht statthaft.

Thatsächlich finden sich nun die Krämpfe beim Frosch nach Valeramidvergiftung erst beim Ausmarsch, nach der Narkose, ebenso das Zittern des Kaninchens nach Salicyläthylamidvergiftung. Bei Valeräthyl- und Zimtsäureamidvergiftung ist das Zittern des Kaninchens vor und gleichzeitig mit der Narkose, aber beim Valerdiäthylamid und Zimtsäurediäthylamid sind die Krämpfe schon beim Einmarsch vor der Narkose sehr stark, bei Salicylamid tritt das Zittern während der Narkose auf.

Bei dem grössten Teil unsrer Präparate verläuft also das Vergiftungsbild derart, dass zu Anfang, also beim Einmarsch Krämpfe einsetzen, und während sie fortdauern oder allmählich schwächer werden oder auch ganz verschwinden, tritt die allmählich zunehmende Narkose auf, ein

Verhalten, das entschieden dagegen spricht, NH_3-Abspaltung als einzige oder hauptsächliche Ursache der Krampferscheinungen aufzufassen.

Aus alle dem geht zur Genüge hervor, dass die Krampferscheinungen im Wesentlichen nicht als NH_3-Wirkung aufzufassen sind. Ob NH_3-Abspaltung als unterstützendes Moment dabei mitwirkt, ist natürlich nicht entschieden.

III. — Die narkotische Wirkung.

Nachdem, wie im ersten Teil dargethan, eine Reihe der von uns untersuchten Substanzen sich als narkotische Gifte erwiesen hatte, schien es wünschenswert, sie auch mit Beziehung auf die Theorie der Narkose zu untersuchen.

Die Zahl der Theorien, die zur Erklärung der Narkose aufgestellt wurden, ist in den letzten Decennien eine recht stattliche geworden. Aber von allen ist es besonders eine, die im Vordergrunde des Interesses steht, nämlich die von HANS MEYER, die er in seiner schon mehrfach citirten Arbeit veröffentlichte. Danach ist die Stärke der narkotischen Wirkung einer Substanz abhängig von dem Teilungskoëfficienten zwischen ihrer Löslichkeit in den Hirnfetten einerseits und in den Körpersäften andrerseits. Da aber der Feststellung dieses Teilungskoëfficienten naturgemäss ausserordentlich grosse praktische Schwierigkeiten entgegenstehen, so bestimmte er, um wenigstens approximative Werte zu finden, den Teilungskoëfficienten zwischen Oel- und Wasserlöslichkeit.

Zu derselben Theorie der Narkose gelangte, von andern Gesichtspunkten ausgehend und auf andrem Wege, OVERTON (1).

Als Vorläufer MEYER's kann in gewissem Sinne RICHET gelten, nach dessen Regel die Stärke der narkotischen Wirkung im umgekehrten Verhältnis zur Wasserlöslichkeit des wirksamen Körpers steht. Wenn auch dieser Satz bereits schon sicher widerlegt ist — und auch meine Versuche sprechen gegen ihn — so erkannte RICHET doch schon, dass eine gewisse Abhängigkeit der narkotischen Wirksamkeit von der Wasserlöslichkeit besteht; nur ging er darin zu weit, dass er die Narkose allein von der Wasserlöslichkeit abhängig machen wollte, und übersah vollständig den wichtigen zweiten Factor, die Löslichkeit in den Hirnlipoïden.

Um nun zu prüfen, ob diese behauptete Abhängigkeit der Narkose auch für meine Substanzen bestehe, ging ich in derselben Weise vor wie MEYER und seine Schüler und kann mich daher, auf diese betreffenden Arbeiten hinweisend, bei der Beschreibung der Methode kurz fassen.

(1) OVERTON : *Studien über die Narkose.* Iena, 1901.

A. Methoden und Berechnung.

1. Bestimmung der Teilungskoëfficienten.

Wie bereits gesagt, habe ich die Löslichkeit in reinem Olivenöl und in Wasser bestimmt und daraus den Teilungskoëfficienten berechnet. Ich bin dabei nach dem Vorgang Baums(1) in folgender Weise verfahren.

Aus der Apotheke bezogenes, reinstes Olivenöl wurde, um ganz sicher zu gehen, längre Zeit hindurch mit Wasserdämpfen erhitzt. Nachdem sich sodann Wasser und Oel getrennt hatten, wurde ersteres abpipettirt und das Oel durch mehrfache, ölgetränkte Filter filtrirt, um den letzten Rest des Wassers zu entfernen.

Alsdann stellte ich mir durch sorgfältiges Abwägen von den zu untersuchenden Substanzen 1/10 normale Lösungen her, gab 30 c.c. dieser *n*/10 Lösungen mit je 30 c.c. gereinigten Oeles zusammen und liess ca. 12 Std. lang in einem gleichmässig temperirten Kellerraum von 15° R. im Schüttelapparate schütteln.

Nachdem sich dann durch ruhiges Stehen Wasser und Oel wieder getrennt hatten, wurde die wässrige Lösung wiederum abpipettirt, durch mehrfaches Filtriren von dem noch anhaftenden Oele befreit, wobei meist eine völlig klare Flüssigkeit gewonnen wurde.

Nun wurde bestimmt, wieviel gelöster Substanz jetzt noch in 10 c.c. dieser Flüssigkeit enthalten war, die gefundene Zahl von der abgezogen, die den Gehalt an gelöster Substanz in 10 c.c. H_2O vor dem Vermischen mit Oel angab, und somit gefunden, wieviel Substanz durch das Schütteln von 10 c.c. wässriger Lösung an 10 c.c. Oel abgegeben worden sind. Das Verhältnis der so gefundenen Zahl für die Oellöslichkeit zu der Zahl für die Wasserlöslichkeit ist der Teilungskoëfficient zwischen beiden.

Die Bestimmung der Menge der nach Trennung der geschüttelten Mischung noch in 10 c.c. Wasserlösung enthaltenen gelösten Substanz wurde, soweit Amide in Betracht kamen durch Bestimmung des Stickstoffgehalts nach Kjeldahl gemacht. Es braucht nicht erwähnt zu werden, dass die Richtigkeit aller Bestimmungen durch sorgfältige Controllbestimmungen gesichert wurde(2).

---

(1) Cf. Baum : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 42. Bd., 1899.

(2) Die Richtigkeit der zum Kjeldahl gebrauchten Normallösungen habe ich auf folgende Weise geprüft : Eine kleine Menge Natr. carbon. crystallis. purum Merck wurde geglüht und nach dem Erkalten gewogen. Dazu wurden im Wiegegefäss einige c.c. Wasser gesetzt und nun durch Titriren mit der zu bestimmenden Säure deren Concentration festgestellt.

Die so gewonnenen Resultate waren folgende :

A) *Valerdiäthylamid.*

Die Kjeldahlbestimmung ergab in 10 c.c. Lösung 0,00206 gr. N. oder, da das Molekulargewicht des Valerdiäthylamids 157 ist, 0,0231 gr. Valerdiäthylamid. Es waren also in 10 c.c. Lösung

vor dem Schütteln : 0,1570 gr. Valerdiäthylamid,
nach » » $w = 0{,}0231$ gr. »
∴ in das Oel gegangen : $f = 0{,}1339$ gr. Valerdiäthylamid.

Somit ist der Teilungskoëfficient $C = f/w = 5{,}7965$. Der Controlversuch stimmte damit genau überein.

Bei

B) *Valerdimethylamid*

ergaben beide Versuche 0,009884 gr. N. = 0,0911 gr. Substanz. Danach ist : $w = 0{,}0911$; $f = 0{,}0379$ und $C = f/w = 0{,}4163$.

C) *Valeräthylamid.*

Beide Versuche ergaben 0,011676 gr. N. in 10 c.c. Lösung, also 0,1029 gr. Valeräthylamid. Demnach ist $w = 0{,}1029$; $f = 0{,}0261$ und $C = f/w = 0{,}2536$.

D) *Valeramid.*

Bei der ersten Bestimmung wurden in 10 c.c. Lösung 0,009884 gr. N. gefunden, bei dem Controlversuch 0,011677 gr. N., oder im Mittel 0,01078 gr. N. = 0,0769 gr. Valeramid. Also ist : $w = 0{,}769$; $f = 0{,}0241$ und $C = f/w = 0{,}313$.

E) *Milchsäurediäthylamid.*

Die gefundene Stickstoffmenge war einmal 0,012572 gr., das andre Mal 0,011676 gr. oder im Mittel 0,012124 gr. N. = 0,1256 gr. Substanz. Somit ist : $w = 0{,}1256$; $f = 0{,}0194$ und $C = f/w = 0{,}154$.

F) *Natrium salicylicum.*

Als letzter wurde noch der Teilungskoëfficient für Natr. salicyl. bestimmt, und zwar in der Weise, dass nach Trennung der geschüttelten Mischung von der wässrigen Lösung 10 c.c. auf ein sorgfältig gereinigtes, getrocknetes und gewogenes Uhrschälchen gegeben wurden. Darauf wurde dass Wasser bei einer gleichmässigen Temperatur von 70° im Thermostaten verdunstet und wieder gewogen. Die Differenz der Gewichte zeigte die Menge des in 10 c.c. Lösung enthaltenen Natr. salicyl. an und betrug einmal 0,1402 gr., das andre Mal 0,1486 gr. oder im Mittel 0,1444 gr. Es ist demnach $w = 0{,}1444$; $f = 0{,}0156$ und $C = f/w = 0{,}108$.

2. SCHWELLENWERTE.

Mit den so gefundenen Zahlen sind nun die Schwellenwerte der Wirksamkeit der Substanzen zu vergleichen, d. h. die niedrigsten Dosen, die eben noch eine Narkose zu erzeugen vermögen. Ich bin bei ihrer Feststellung ganz ähnlich vorgegangen wie DIEHL, DUNZELT(1) und BAUM (cf. oben).

Der Warmblüter eignet sich wenig für diese vergleichenden Untersuchungen, da es schwer ist, ein zuverlässiges und nie fehlendes Kriterium für eine gewisse Höhe der Narkose zu finden, und da ferner die beim Warmblüter möglichen Applicationsmethoden eine sichere Beurteilung der pharmakologischen Kraft einer Substanz nicht gestatten, wie DUNZELT in seiner oben citirten Arbeit des weiteren ausführt. Ich wählte daher gleich ihm für diese Untersuchungsreihe Kaltblüter als Versuchsobjecte und zwar Frösche, die ich in Lösungen hineinsetzte, wobei die geringere oder grössere Concentration der zu bestimmter Wirkung eben noch hinreichenden Lösung den Massstab für die Stärke der narkotischen Kraft abgab.

Ich stellte mir zu diesem Zwecke von meinen Substanzen Normallösungen her, oder wo dies die Löslichkeit nicht gestattete, Bruchteile von Normallösungen, *n*/2-, *n*/5-, *n*/10-lösungen.

Von diesen Lösungen brachte ich einige c.c. in verschiedene, annähernd gleichgrosse Bechergläser und verdünnte auf 100—150 c.c. In diese Lösungen von somit bekannter Concentration setzte ich die Frösche und beobachtete. Je nach Bedürfnis wurde nun stärkere oder geringere Verdünnung angewandt, bis die niedrigste, noch hinreichende Concentration gefunden und durch Controltiere gesichert war. Die so ermittelte niedrigste Concentration berechnete ich nun auf Bruchteile der Normallösung, und diese Zahl benutzte ich als Schwellen. Wenn z. B. 3 c.c. *n*/5-lösung auf 100 c.c. verdünnt eben noch die gewünschte Wirkung erzielten, so berechnete ich die Concentration der 100 c.c. folgendermassen: 3 c.c. *n*/5-lösung = 1 c.c. *n*/5 : 3 = 1 c.c. *n*/1,66...-lösung. Diese Lösung auf 100 c.c verdünnt, wird 100 Mal schwächer, also ist ihre Concentration *n*/166, sie ist eine *n*/166-lösung, d. h. eine Lösung, von der ein Liter den 166. Teil des Molekulargewichts der Substanz in Grammen gelöst enthält; der Schwellenwert ist 1/166 (der Normallösung).

(1) DIEHL : *Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone, Säureamide und Glycerinderivate.* Diss. Marburg, 1894 ; DUNZELT : *Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der Wirkung einiger Narkotika.* Diss., Marburg, 1896.

Weiter war nun zu bedenken, welche Symptome den Grad der Narkose sicher zu bestimmen vermöchten. DIEHL und DUNZELT unterscheiden zwei Stadien der Narkose, ein Minimal- und ein Maximalstadium. Ich wählte das letztere als das sicherere und absolut zuverlässige, was sehr wohl möglich war, da sich meine Substanzen alle als ziemlich starke Narkotika erwiesen. Dieses Stadium ist charakterisirt durch das Fehlen aller Reflexe, Niedersinken aus der hockenden Stellung auf den Bauch, Fehlen aller Bewegung und Reactionslosigkeit auf äussere Reize, sodass das Tier für tot gelten müsste, wenn nicht die Herzthätigkeit und die meist eintretende Wiederbelebung das Gegenteil bewiesen.

Auf diesem Wege fand ich folgende Schwellenwerte :

A) *Valerdiäthylamid.*

3 c.c. *n*/5-lösung mit 100 c.c. Wasser verdünnt erzeugten eben noch das Maximalstadium. 3 c.c. *n*/5-lösung = 1 c.c. *n*/5 : 3 = 1 c.c. *n*/1,66...-lösung; das ergiebt, auf 103 c.c. verdünnt, eine *n*/1,66.103 = *n*/170,98-lösung. Der Schwellenwert der maximalen Wirksamkeit des Valerdiäthylamids ist also 1/170,98.

B) *Valerdimethylamid.*

Die Maximalwirkung wurde eben noch erreicht, wenn 2 c.c. *n*/1-lösung mit 100 c.c. H_2O verdünnt wurden. Die so erhaltenen 102 c.c. Lösung waren also eine 2/102 = 1/51 normale Lösung, der Schwellenwert ist 1/51.

c) *Valeräthylamid.*

Das Maximum wurde noch erreicht, wenn 6 c.c. *n*/3-lösung mit 94 c.c. H_2O verdünnt wurden. 6 c.c. *n*/3-lösung entsprechen 1 c.c. *n*/0,5-lösung; diese auf 100 c.c. verdünnt, ergiebt eine *n*/50-lösung; der Schwellenwert ist 1/50.

D) *Valeramid.*

Es wurden 24 c.c. *n*/2-lösung mit 80 c.c. Wasser verdünnt. 24 c.c. *n*/2-lösung entsprechen 1 c c. *n*/0,0833...-lösung; dieses auf 104 c.c. verdünnt, ergiebt eine *n*/8,58-lösung, der Schwellenwert ist 1/8,58.

E) *Milchsäurediäthylamid.*

Vom Lactdiäthylamid waren 14 c.c. *n*/1-lösung, mit 86 c.c. H_2O verdünnt, nötig zur Erzeugung des Maximalstadiums. 14 c.c. *n*/1-lösung entsprechen 1 c.c. *n*/0,0714-lösung. Demnach ist die 100-fache Verdünnung eine *n*/7,14-lösung, der Schwellenwert 1/7,14.

Als schwächstes Narkotikum erwies sich

F) *Natrium salicylicum,*

von dem erst 25 c.c. normale Lösung mit 75 c.c. Wasser verdünnt das Maximalstadium erzeugten. 25 c.c. $n/1$-lösung = 1 c.c. $n/0{,}04$-lösung, der Schwellenwert 1/4.

B. Vergleichung der gefundenen Werte.

Diese geschieht, um eine Uebersicht zu gewinnen, am besten in Form einer Tabelle. Ich habe dabei, um leichteres Verständnis zu schaffen, die Nenner der Schwellenwerte mit Weglassung der Decimalstellen auf die nächstliegende ganze Zahl reducirt. Die Substanzen sind nach der Grösse ihres Teilungskoëfficienten geordnet.

TABELLE :

SUBSTANZ	KOËFFICIENT : $C = f/w$	SCHWELLENWERT S
Valerdiäthylamid .	5,7965	1/171 = 0,00584
Valerdimethylamid	0,4163	1/51 — 0,0196
Valeramid . . .	0,313	1/9 = 0,111...
Valeräthylamid. .	0,2536	1/50 = 0,02
Lactdiäthylamid .	0,154	1/7 = 0,142
Natr. salicyl. . .	0,108	1/4 = 0,25

Die Tabelle erklärt sich selbst. Je grösser der Teilungskoëfficient ist, d. h. je mehr die Fettlöslichkeit das Uebergewicht über die Wasserlöslichkeit gewinnt, desto kleiner wird der Schwellenwert, desto geringere Concentrationen sind zu gleich tiefer Narkose nötig, oder anders ausgedrückt, desto grösser ist die narkotische Wirksamkeit der Substanz. Das, wie man sieht, so eminent narkotisch wirkende Valerdiäthylamid (syn : *Valyl*) hat auch bei weitem den kleinsten Teilungskoëfficienten.

Eine einzige Ausnahme macht unter den hier untersuchten Substanzen das Valeriansäureäthylamid, dessen niedriger Teilungskoëfficient eine viel geringere narkotische Wirkung hätte vermuten lassen.

Allein, wie schon am Eingang dieser Betrachtungen angedeutet wurde, ist die Oellöslichkeit nicht durchaus zu identificiren mit der Löslichkeit in den Hirnfetten, auf die es ja allein ankommt, und der aus Oel- und Wasserlöslichkeit gewonnene Koëfficient giebt uns nur einen annäherungsweise zutreffenden Anhalt für die Beurteilung der thatsächlich in Betracht kommenden Verhältnisse(1).

Es leuchtet ein, dass demnach eine einzige Ausnahme nicht gegen die

(1) Cf. auch MEYERS 3. Mitteilung, Arch. für exp. Path. und Pharm. 46. Bd., 1902.

Richtigkeit des aufgestelltes Satzes zu sprechen vermag. Vielmehr ergiebt sich, dass auch unsre Versuche eine Stütze für den Satz bieten, dass die Stärke der narkotischen Wirksamkeit einer Substanz abhängig sei von dem Verhältnis der Löslichkeit in den Hirnfetten zu der Löslichkeit in den Körpersäften.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr Kionka erlaube ich mir für die Anregung zu dieser Arbeit und die stete Förderung bei derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Travail du Laboratoire de Pharmacodynamie et de thérapeutique de l'Université de Gand.

29. De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme

PAR

M. PAUL MASOIN.

Une première condition domine l'étude physiologique de toute substance toxique, à savoir, son mode de pénétration dans l'organisme ; et l'on conçoit aisément que, pour nombre de poisons, la toxicité, la symptomatologie et la rapidité d'action soient en dépendance immédiate de la voie suivie pour l'absorption.

La durée d'intoxication latente, c'est-à-dire l'intervalle de temps qui sépare le moment d'administration d'un poison de celui où il manifeste son activité, est minimale — et devait l'être — lorsque le poison est injecté directement dans le sang. Cette rapidité d'action, on le sait, n'est de loin pas égale pour toutes les substances toxiques, et l'on en a déduit — toutes autres choses égales — que l'affinité des tissus pour les poisons variait dans de larges limites; que, si une substance toxique exige plusieurs heures, voire même plusieurs jours, pour manifester son activité (c'est le cas pour les poisons microbiens et certains composés minéraux), il faudrait, pense-t-on généralement, rapporter cette lenteur à un défaut d'absorption ou mieux d'affinité de la part des tissus vis-à-vis du poison. Inversement, si d'autres substances traduisent leur action plus tôt, c'est, dit-on, parce que, comparativement aux poisons précédents, la fixation du toxique sur les tissus s'est effectuée dans un moindre espace de temps. La mesure de l'un — la durée d'intoxication latente — pourrait, semble-t-il, servir à déterminer la valeur de l'autre, — la rapidité de fixation du poison sur les tissus.

Et cependant, rien n'est moins exact; les faits suivants en fournissent la preuve expérimentale.

L'antimoine est considéré, et avec raison, comme un poison dont l'action toxique s'exerce avec lenteur; on le place volontiers à côté de l'arsenic, dont il partage d'ailleurs la parenté chimique. L'intoxication par ces substances, même pour des doses franchement mortelles, exige plusieurs heures, même plusieurs jours (arsenic), pour se manifester; ce qui s'explique — c'est la doctrine classique — par un séjour prolongé du poison dans le sang des animaux intoxiqués. Telle est l'opinion exprimée récemment encore à propos de l'antimoine par le professeur Schmiedeberg, dans la dernière édition de son Traité de pharmacologie (1). A divers titres donc, l'antimoine était indiqué pour ce genre de recherches; nous nous sommes servis du tartre émétique (tartrate double d'antimoine et de potassium); son importance thérapeutique et toxicologique ainsi que sa grande solubilité dans l'eau le désignaient naturellement parmi les autres composés stibiés.

Nos récents travaux sur ce produit font partie, à vrai dire, d'une série de recherches entreprises depuis plusieurs années au laboratoire de thérapeutique de l'Université de Gand, sous la direction du professeur HEYMANS. En dehors des expériences qui font l'objet particulier de ce travail, ces recherches portent sur l'absorption du venin des serpents (DECROLY et RONSSE), des toxines diphtérique et tétanique (DECROLY et RONSSE), de l'arsenic (K. MORISHIMA), de divers composés cyanogénés (HEYMANS et PAUL MASOIN), enfin, sur l'absorption du nitrite et du chlorate de sodium (PAUL MASOIN).

Le plan et la technique suivis ne diffèrent en rien de ceux adoptés précédemment pour les recherches analogues exécutées en ce laboratoire; nous les indiquerons à mesure que de besoin (2).

Ces recherches comprennent une série de points, dont le premier consiste à déterminer très exactement la toxicité de la substance administrée par voie intraveineuse, celle-ci étant la seule qui convienne à ce genre de travaux. Nous nous sommes servis de solutions fraîches de tartre stibié à 2,5—5 %, dont le volume à injecter était généralement parfait jusque 2—3 centimètres cubes. Dans ces conditions, l'action irritante du tartre stibié

---

(1) *Grundriss der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie.* Leipzig, F. C. W. VOGEL, 1902, p. 417.

(2) Les présentes recherches ont fait l'objet d'une lecture à l'Académie de Médecine de Belgique. (Bulletin de l'Académie royale de Méd. de Belgique, février 1903.)

est suffisamment atténuée pour ne plus provoquer d'accidents immédiats (cœur), à condition encore de pratiquer l'injection lentement, 30 secondes à 1 minute pour un volume de 2—3 centimètres cubes. Les résultats de ce travail préliminaire se trouvent consignés dans le tableau suivant :

POIDS des lapins en gr.	DOSE de tartre stibié injectée par kilogr. d'animal en centigr.	— Survie + Mort	OBSERVATIONS
1320	0,7	—	Pas de symptômes d'intoxication.
1277	1,0	—	Id. Chute de poids passagère.
1620	1,0	+	12 h., normal; 24 h., souffrant (?); 36 h., mort.
1315	1,35	+	10 h., normal; 24 h., mort.
1800	1,50	+	Après 15-20 h.
1700	2,0	+	9 h., convulsions; mort.
1300	3,0	+	9 1/2 h., convulsions; mort vers la 10-11e h.
1400	4,5	+	Après 70-75 minutes.
1791	6,0	+	Après 80 minutes environ.
1800	10,0	+	Après 50 minutes.
1780	25,0	+	Après 27 minutes.

De l'examen de ce tableau, il ressort que 1,25—1,50 ctgr. de tartre stibié par kilogramme d'animal (lapin), administrés par voie intraveineuse (veine marginale), constituent la dose minimale sûrement mortelle.

Pour des doses notablement supérieures (10—25 ctgr. par kgr.) à la dose simplement mortelle, les symptômes d'intoxication apparaissent quelques minutes après l'injection. Ils n'offrent en eux-mêmes rien de saillant : c'est de l'agitation, des symptômes asphyxiques avec leurs conséquences, de la paralysie et des convulsions.

Pour des doses simplement mortelles (1,25 ctgr. par kgr.) ou voisines de cette dernière, l'intoxication se manifeste assez tardivement. Pendant 12 heures et parfois davantage, l'animal n'offre rien d'anormal. Au bout de 15—20 heures et même au-delà, l'animal manifeste moins de vivacité; il demeure en place, se confine dans un coin de la cage; la respiration est pénible, puis l'animal s'affaisse; les oreilles sont profondément anémiées; la paralysie s'accentue peu à peu; à la fin se montrent des convulsions. Pour cette dose (1,25—1,50 ctgr.) la mort survient 20—24 heures après l'administration du poison.

Les symptômes d'intoxication pour une dose simplement mortelle ne débutant que douze heures, et même davantage, après l'injection du poison dans le sang, ce retard est-il réellement dû — ainsi que l'expriment

l'opinion courante et l'enseignement classique — à une stagnation de la substance toxique dans le sang?

Pour s'en assurer expérimentalement, il suffit, après avoir injecté une dose mortelle de poison dans le sang, de pratiquer une série de saignées à l'animal intoxiqué; puis, après lavage du sang à l'aide de la solution physiologique tiède alternant avec de nouvelles saignées, ces dernières étant poussées jusqu'à imminence de mort, on transfuse à l'animal intoxiqué le sang d'un lapin normal.

La technique expérimentale est identique à celle qui fut suivie dans des recherches analogues exécutées dans ce laboratoire(1); l'habitude aidant, il est possible de soustraire jusque près des deux-tiers de la quantité de sang d'un lapin, auquel aussitôt après on transfuse le sang d'un autre animal. Le renouvellement aussi complet que possible du sang de l'animal intoxiqué ne dure guère qu'une dizaine de minutes.

Expériences exécutées suivant ce plan; nous les désignons couramment sous la dénomination, série A, première série.

Nous exposerons la première expérience avec quelques détails, ce qui nous dispensera de fastidieuses répétitions.

I. Lapin transfuseur, 2348 gr.
» transfusé, 1997 gr.

A ce dernier, injection par une veine marginale, 1,2 c.c. solution 2,5 °/o complétés jusqu'à 2 c.c., soit 1,5 centigr. par kilogr. Durée de l'injection, 1 minute (0' 0''—1' 0'').

1' 30''—2' 0''. Trente secondes après la fin de l'injection (2), saignée du petit lapin par la carotide. Quantité de sang recueillie, 40 c.c.

2' 20''. Courant de solution physiologique par une veine jugulaire. Quantité écoulée, 40 c.c.

3' 0''—3' 30''. Deuxième saignée, 40 c.c.; total recueilli 80 c.c.

3' 30''—4' 10''. Transfusion du lapin normal (2348) au lapin empoisonné (1997).

4' 10''—5' 0''. Troisième saignée, 40 c.c.; total 120 c.c.

5' 0''—11' 40''. Transfusion reprend; cesse avec la mort du lapin transfuseur.

Poids (3) des lapins après l'expérience : transfuseur, 2242 gr.
transfusé, 2005 gr.

L'animal a bonne apparence, même encore 8 heures après l'expérience.

---

(1) Voir particulièrement le travail de DECROLY-RONSSE, Archives, 1899, vol. VI, page 216.

(2) Dans toute l'étendue de ce travail, le temps de l'injection a été déterminé d'après le moment final.

(3) Les quantités de fèces et d'urines perdues au cours des opérations ont été déterminées aussi exactement que possible; les chiffres ont été additionés au poids des animaux respectifs, mais sont entrés en ligne de compte pour la détermination des quantités de sang respectivement perdues et reçues par les lapins.

Trouvé mort le lendemain matin, ainsi que le témoin ; survie équivalente.

Par conséquent, les soustractions répétées de sang n'ont pu entrainer suffisamment de poison pour prévenir la mort de l'animal. Il eût suffi d'enlever 1 centigr. de tartre stibié pour empêcher l'animal de succomber.

2. Poids des lapins, 2723 gr.
1802 gr.

0' 0''—0' 30''. Injection au petit lapin 2,7 centigr. émétique; volume injecté 2 c.c.; 1,5 centigr. par kilogr.
1' 0''. Saignée du petit, 30 c.c.
2' 30''. Solution physiologique, 60 c.c.
3' 30''. Deuxième saignée, total 100 c.c.
4' 30''. Transfusion.
5' 30''. Troisième saignée, total 135 c.c.
9' 30''. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2619 gr.
1810 gr.

L'animal, détaché, a bon aspect. Circule vivement dans le laboratoire 4—5 h. après l'expérience. Succombe en moins de 12 heures, temps moindre que pour animaux témoins.

3. Poids des lapins, 2310 gr.
1318 gr.

0' 0''. Fin injection 1,1 c.c., solution 5 %, complété aq. 2 c.c.; 2 centigr. par kilogr.
0' 30''. Saignée, 30 c.c.
1' 30''. Solution physiologique, 33 c.c.
Saignée, total 80 c.c. (pendant cette saignée, solution physiologique par intermittences ; injecté au total, 56 c.c.).
4' 30''. Transfusion.
5' 30''. Saignée (troisième).
9' 30''. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2225 gr.
1325 gr.

Observé pendant les 8 h. suivantes, l'animal a les apparences normales.

24 heures après l'expérience, il est souffrant ; demeure en place; parésie s'accentue. Meurt environ 36 heures après. Le témoin succombe une dizaine d'heures après l'injection d'une dose équivalente de poison.

4. Poids des lapins, 2750 gr.
1560 gr.

0' 0''—0' 55''. Injection 5 centigr., volume solution 2. c.c.; 3 centigr. par kgr.
1' 25''—2' 20''. Saignée, 32 c.c.
2' 20''—4' 0''. Solution physiologique, 30 c.c.
4' 0''—4' 50''. Saignée, total 57 c.c.
4' 50''—7' 30''. Transfusion et saignées alternantes (quatre).
13' 10''. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2607 gr.
1608 gr.

L'animal se présente bien les heures qui suivent. Il succombe en déans 16 heures; le témoin meurt 10—12 heures après l'injection d'une dose équivalente.

5. Poids des lapins, 2602 gr.
1900 gr.

0' 0"—0' 30". Injection 8,5 centigr.; vol. solution 2,5 c.c.; 4,5 centigr. par kgr.
1' 0"—1' 40". Saignée, 48 c.c.
1' 45"—2' 25". Solution physiologique, 50 c.c.
2' 30"—3' 55". Saignée, total 80 c.c.
4' 0"—6' 30". Transfusion; puis 3me saignée (durée 1' 15"); total recueilli 120 c.c.
10' 45". Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2527 gr.
1996 gr.

Sitôt détaché, l'animal circule; 2 heures après, bonne apparence; selles liquides.

4 h. 30'—5 h., parésie se manifeste; s'accentue; secousses convulsives. Mort 5 h. 30' après l'injection.

Le témoin meurt 70—75 min. après l'injection d'une dose équivalente de tartre stibié.

6. Poids des lapins, 2750 gr.
1440 gr.

0' 0"—0' 30". Injection 8,6 centigr. tartre émétique, soit 6 centigr. par kilogr.
1' 0"—2' 0". Saignée 40 c.c.
2' 0"—3' 30". Solution physiologique; le courant persiste pendant la deuxième saignée; injecté 50 c.c.
3' 30". Deuxième saignée; total recueilli 80 c.c.
3' 40". Transfusion.
? Nouvelle saignée; total 120 c.c.
8' 0". Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2640 gr.
1469 gr.

L'opération a bien marché. Une heure et demie après, l'animal parait souffrant, respiration haletante. Quatre heures après l'injection du poison, le lapin est parésié; la paralysie s'accentue. L'animal succombe 5 heures après l'injection du poison, ce qui correspond à une dose de 3,5—4,0 centigr. de tartre stibié par kilogr.

Les témoins simplement intoxiqués succombent 85 minutes après l'injection.

7. Poids des lapins, 2710 gr.
1784 gr.

0'—5'. Injection 11 centigr. tartre stibié; volume solution 4 c.c.; 6 centigr. par kilogr.
17'—22'. Saignée; pression sanguine faible; sang recueilli, 30 c.c.
22'—25'. Solution physiologique; saignée continue. A reçu 25 c.c. solution.
25'. Transfusion alternant avec saignées.
28'. Fin de la dernière saignée; volume recueilli 77 c.c.
33'. Fin de la transfusion.

Poids après l'expérience, 2631 gr.
1809 gr.

Malgré la longue durée de l'expérience le petit lapin a bonne apparence. Respiration est accélérée.

45 minutes : Selles liquides ; titubation.

50 minutes : Respiration dyspnéique ; animal parésié. Il succombe environ 60 minutes après l'injection du poison, soit 15 minutes plus tôt que les animaux témoins.

Le tableau ci-dessous synthétise les expériences exécutées suivant ce plan ; série A.

DOSE injectée par kilogr. d'animal (1) en centigrammes	SAIGNÉE (début) après	RÉSULTATS	Témoins	
			DOSE injectée par kilogr. d'animal (1) en centigrammes	RÉSULTATS
			1,0	Mort après 36 h.
			1,35	» » 24 h.
1,5	30 sec.	Mort en moins de 12 h.		
1,5	»	» après 24 h.	1,50	» » 24 h.
2,0	»	» » 24-36 h.	2,0	» » 9 h.
3,0	»	» » 16 h.	3,0	» » 10-11 h.
4,5	»	» » 5 h. 50 m.	4,5	» » 70-75 m.
6,0	»	» » 5 h.	6,0	» » 85 m.
6,0	12 min.	» » 60 min.	6,0	» » 85 m.
			10,0	» » 50 m.

Un coup d'œil jeté sur ce tableau permet de constater que les saignées aussi copieuses que possible, poussées jusqu'à imminence de mort et même aidées de lavage du sang par la solution physiologique tiède, n'ont aucune influence sur l'intoxication pour une dose simplement mortelle. Pratiquées dès trente secondes après la fin de l'injection d'une dose sûrement mortelle (1,25—1,50 ctgr.) de tartre stibié, elles n'empêchent ni l'intoxication, ni sa terminaison mortelle ; les symptômes d'empoisonnement se montrent dans le délai ordinaire, la mort survient sans retard appréciable, comparaison faite avec des animaux témoins. Par conséquent, dès trente secondes après l'injection, la dose tout entière de poison se trouve complètement fixée sur les tissus. A plus forte raison en sera-t-il ainsi si, au lieu de laisser un intervalle de trente secondes entre la fin de l'injection et le début de la saignée, on attend une minute et davantage.

Un second fait se dégage de l'examen de ce tableau : les doses supramortelles ne se fixent pas sur les tissus avec la même rapidité que la dose strictement nécessaire pour tuer.

(1) La dose simplement mortelle est d'environ 1,25 centigr. par kilogr. d'animal 1 centigramme est parfois mortel.

Comparant les deux ordres d'expériences mises en regard les unes des autres, on constate que la série des animaux chez lesquels l'injection de doses plusieurs fois mortelles a été suivie de saignées, etc. offre, par rapport à la série des témoins, un notable retard dans l'apparition des symptômes d'empoisonnement et dans le moment de la mort. La différence est surtout marquée pour les doses trois et quatre fois mortelles.

Tenant compte des caractères de l'intoxication chez cette série d'animaux et les comparant aux symptômes présentés par les témoins simplement intoxiqués, il est dès lors possible d'évaluer la quantité de poison qui est demeurée dans le sang des premiers.

DOSE injectée par kgr. d'animal en centigrammes	Saignée, etc. après	Soustrait avec le sang en centigr.	Fixation dans les tissus par kilogr. d'animal en centigr.
1,5	30 sec.	0	1,5
1,5	»	0	1,5
2,0	»	0,5	1,5
3,0	»	0,5	2,5
4,5	»	0,75—1,0	3,50—3,75
6,0	»	2,25	3,75
6,0	12 min.	0	6,0

Comme conclusion générale de cette série d'expériences, nous disons:

1° Que la dose simplement mortelle (1,25 — 1,5 centigr.) de tartre stibié est entièrement fixée par l'organisme dès trente secondes après sa pénétration dans le sang;

2° Qu'une dose deux fois supérieure à la dose mortelle (3 centigr.) est, dès trente secondes après, fixée aux cinq-sixièmes (2,5 centigr.)

Une dose quatre fois supérieure à la dose simplement mortelle (6 centigr.) est, dès après ce même temps, fixée à concurrence de près des trois-quarts (3,75 centigr.).

Si donc, après un temps aussi court, la plus grande partie du poison injecté a disparu du sang, il s'ensuit que, passé ce temps, le sang d'un animal préalablement intoxiqué pourra être transfusé à un autre individu sans provoquer chez ce dernier des symptômes d'empoisonnement. De fait, l'expérience confirme cette déduction. A un grand lapin, du poids de 2 kilogrammes, on injecte dans une veine marginale la dose de 4 centigrammes de tartre stibié (solution $^5/_{100}$) par kilogramme, soit une dose deux et demie à trois fois supérieure à la dose simplement mortelle. Exactement une minute après la fin de l'injection, la pince fixée sur la carotide du grand

lapin est levée, et le sang de l'animal intoxiqué passe dans la jugulaire d'un petit lapin du poids de 1,500 grammes.

L'opération terminée, ce qui n'exige que sept minutes environ, on établit par pesées différentielles la quantité de sang perdue par l'un, gagnée par l'autre. Il est aisé, dès lors, de déterminer par le calcul la proportion de sang par rapport à la masse totale (évaluée au quinzième du poids du corps, 66 °/₀₀) que représente la quantité de sang perdue par le lapin transfuseur, et de fixer ainsi la dose de poison reçue éventuellement par le petit lapin. Dans l'exemple choisi, cette dose de poison serait d'environ 2 centigrammes, c'est-à-dire que, rapportée au poids de l'animal, elle devrait amener la mort endéans vingt-quatre heures. Or, loin d'offrir des symptômes d'intoxication suivis de mort, le petit lapin ne présente rien d'anormal; son poids subit à peine une influence, conséquence d'une opération aussi grave que celle qu'il a subie (1).

Cette expérience, jointe à d'autres, dont le relevé détaillé se trouve exposé plus bas, donne la confirmation de la conclusion que nous tirions de la première série de recherches, à savoir: le tartre stibié injecté dans le sang disparaît avec une grande rapidité; en d'autres termes, l'affinité des tissus pour ce poison s'exerce avec une très grande puissance.

Cette rapidité d'absorption, cette puissance d'affinité ne sont pas telles cependant qu'elles échappent à la détermination expérimentale; loin de là: faisant varier les temps et les doses, tenant compte, d'autre part, des poids respectifs des animaux, et se basant enfin sur les caractères de l'intoxication, il est relativement aisé de mesurer ces faits en temps et en quantité.

Expériences exécutées suivant ce plan; nous les dénommons couramment série B, deuxième série.

1. Poids des lapins, 2200 gr. (transfuseur, auquel on injecte le poison).
1685 gr.

0′ 0″—0′ 26″. Injection au grand lapin 8,8 centigr., soit 4 centigr. par kgr.

0′ 43″—1′ 3″. Saignée du petit, 32 c.c. (pour éviter la pléthore).

1′ 8″—5′ 13″. Transfusion du grand au petit.

Poids après l'expérience, 2122 gr.; a perdu 4/7 de son volume de sang, évalué
1732 gr. à 138 c.c.

Le petit lapin demeure normal. Perte passagère de poids la semaine suivante. La dose de poison reçue (?) est donc inférieure à 1 centigr. par kilogr.

(1) Pour la technique, voir Decroly-Ronsse (Archives, vol. VI, p. 243-244); Morishima (Archives, vol. VII, p. 103); Heymans-P. Masoin (Archives, vol. VIII, p. 11 et suivantes).

2. Poids des lapins, 3020 gr.
1700 gr.

0′ 0″—1′ 3″. Injection au grand lapin 3 c.c. solution 5 °/o, soit 5 centigr. par kgr.
1′ 3″—1′ 53″. Saignée du petit, 40 c.c.
1′ 55″—6′ 15″. Transfusion.

Poids après l'expérience, 2900 gr.; a perdu 3/5 de son volume de sang, évalué
1780 gr. à 200 c.c.

Le petit lapin a bonne apparence.
14 h. Ne mange pas ; parésie marquée ; respiration ralentie.
15 h. Paralysie ; cœur très lent. Convulsions légères.
16 h. Mort ; ce qui correspond à une dose de poison 1,5—2,0 centigr. par kilogr.

3 Poids des lapins, 2542 gr.
1390 gr.

0′ 0″—0′ 20″. Injection 2,5 c.c. solution 5 °/o, soit 5 centigr. par kgr.
1′ 50″—2′ 35″. Saignée au petit lapin, 37 c.c.
2′ 40″—8′ 20″. Transfusion.

Poids après l'expérience, 2445 gr.; a perdu 4/7 de son volume de sang, évalué
1441 gr. à 170 c.c.

Pendant 24 heures l'animal parait normal. Chute de poids ; succombe au 4me jour; poids 1100 gr. Il a donc reçu la dose minimale mortelle, 1,0—1,25 centigr. par kilogr.

4. Poids des lapins, 2455 gr.
1377 gr.

0′ 0″—1′ 0″. Injection 2,5 c.c., solution 5 °/o = 12,5 centigr., soit 5 centigr. par kgr.
4′ 30″—5′ 0″. Saignée au petit lapin, 30 c.c. sang.
5′—13′ Transfusion.

Poids après l'expérience, 2400 gr.; a perdu le 1/3 de son volume de sang, évalué
1409 gr. à 162 c.c.

L'animal subit une chute insignifiante de poids. Après 6 jours il a repris le poids initial. La quantité de poison reçue (?) est nulle, ou tant s'en faut.

5. Poids des lapins, 2000 gr.
1796 gr.

0′ 0″—2′ 15″. Injection au grand lapin 2 c.c., sol. 5 °/o, soit 5 centigr. par kgr.
11′ 15″—12′ 19″. Saignée au petit, 40 c.c.
12′ 20″—17′ 15″. Transfusion. La pression sanguine est très faible.

Poids après l'expérience, 1925 gr.; a perdu les 3/5 de son volume de sang. évalué
1825 gr. à 132 c.c.

Le petit lapin a bonne apparence.. A subi une chute de poids (3 jours) imputable à l'opération. La quantité de poison reçue (?) est donc nulle, ou tant s'en faut.

6. Poids des lapins, 2010 gr.
1360 gr.

0′ 0″— 1′ 5″. Injection 2,4 c.c., solution 5 °/o ; soit 6 centigr. par kilogr.
1′ 25″—2′0″. Saignée du petit lapin, 30 c.c.
2′ 5″—8′ 45″. Transfusion.

Poids après l'expérience, 1937 gr.; a perdu plus de 4/7 de son volume de sang, évalué
1415 gr. à 132 c.c.

12 heures après, l'animal paraît souffrant.

Succombe après plus de 48 heures, moins de 60 heures. Le volume de sang reçu renfermait donc environ 1,5 centigr. de poison (1,0—1,25 par kilogr.).

7. Poids des lapins, 2175 gr.
1131 gr.

0′ 0″—1′ 0″. Injection 22 centigr. tartre stibié (volume 5 c.c.), soit 10 centigr. par kilogr.
2′ 30″. Saignée du petit lapin, 27 c.c.
3′ 20″. Transfusion du grand au petit.

Poids après l'expérience, 2100 gr.; a perdu les 3/7 de son volume de sang, évalué
1165 gr. à 143 c.c.

Durant les 4—5 heures qui suivent, l'animal a bon aspect. Puis respiration devient dyspnéique; parésie. Il succombe environ 8 heures après la transfusion du sang intoxiqué; ce qui correspond à une dose d'environ 3 centigr. par kilogr.

8. Poids des lapins, 2615 gr.
1395 gr.

0′ 0″—1′ 50″. Injection 5,2 c.c., solution 5 %; soit 10 centigr. par kilogr.
6′ 20″. Saignée du petit lapin, 30 c,c.
7′—10′ 30″ Transfusion.

Poids après l'expérience. 2542 gr.; a perdu les 3/5 de son volume de sang, évalué
1435 gr. à 172 c.c.

L'animal subit une chute de poids; il succombe 3 jours après l'expérience, ce qui répond à la dose mortelle minimale de poison, 1,8 centigr. dans la quantité de sang reçue (1,0—1,25 centigr. par kilogr.).

9. Poids des lapins, 3149 gr.
1565 gr.

0′ 0″—2′ 0″. Injection 6,2 c.c., solution 5 %; soit 10 centigr. par kilogr.
10′ 10″—10′ 55″. Saignée du petit, 39 c.c.
11′—13′. Transfusion; sang est asphyxique. Expression abdominale répétée.

Poids après l'expérience, 3110 gr.; a perdu 1/5 du volume total de sang, évalué
1573 gr. à 200 c.c.

A part une légère chute de poids, le petit lapin n'a rien présenté. Le 1/5 du volume total du sang renfermait donc moins de 1,0—1.25 centigr. de tartre stibié par kilogr. (2 centigr., lapin 1565 gr.); les 5/5, volume total du sang, ne renfermaient donc pas 10 centigr. Donc, des 31 centigr. injectés, au moins 20 centigr. ont été fixés (lapin 3 kilogr., soit fixation 6,5 centigr. par kilogr.).

10. Poids des lapins, 2120 gr.
1660 gr.

0′ 0″—2′ 0″. Injection 5 c.c., solution 5 %, soit 12 centigr. par kilogr.
Soustraction de sang au petit, 32 c.c.
4′ 0″—(?) Transfusion.

Poids après l'expérience, 2080 gr.; a perdu 40 gr. de sang, soit les 2/7 du vol. total.
1667 gr.

Le petit lapin se présente bien. Il est trouvé mort environ 12 heures après l'expérience ce qui correspond à une dose de poison de 2,5 centigr. par kilogr.

Le tableau suivant fournit sous une forme synthétique le résultat de cette seconde série d'expériences, série B.

Dose mortelle injectée au grand lapin (1)	Intervalle de temps	Éventuellement, le petit lapin aurait reçu avec le sang transfusé du premier :	RÉSULTATS : — Survie + Mort	Ce qui correspond à dose de poison (1)
4 ctgr. (1) (3 fois)	1 m.	2,8 ctgr. = dese mortelle (1) en 10 h.	— Chute de poids passagère.	< 1 ctgr. par kgr.
5 ctgr. (4 fois)	1 m.	5,0 ctgr. = » 75 m.	+ Après 16 h.	1,5-2,0 ctgr.
»	2' 20''	5,1 » = » 75 m.	+ Normal 24 h.; meurt après 4 jours.	1,0-1,25 ctgr.
»	5 m.	2,9 » = » 10 h.	— Pas malade.	Nulle.
»	10 m.	3,3 » = » 8-9 h.	— Id.	Nulle.
8 ctgr. (6 fois)	1 m.	5,0 ctgr. = » 75 m.	+ Après 12 h., intoxiqué; 48-60 h., mort.	1,0-1,25 ctgr.
10 ctgr. (8 fois)	2' 20''	8,2 ctgr. = » 1 h.	+ Après 8 h.	3 ctgr. par kgr.
»	5 m.	10,9 » = » 50 m.	+ Après 3 jours.	1,0-1,25 ctgr.
»	10 m.	4,0 » = » 5-8 h.	— Pas malade.	Nulle.
12 ctgr. (9-10 fois)	2 m.	4,3 ctgr. = » 80 m.	+ Après 12 h.	2,3 ctgr.

Puisque les caractères de l'intoxication développée chez l'animal transfusé permettent d'évaluer la quantité de poison reçue par ce dernier avec le sang de l'animal transfuseur, le calcul permettra de déterminer la quantité de poison qui a été fixée par ce dernier.

Il ne sera pas inutile, sans doute, d'exposer en détail le mode de calcul qui nous a servi à déterminer d'une part la quantité de poison demeurée dans le sang, d'autre part la quantité fixée par les tissus; cette dernière se déduit de la première, et celle-ci est évaluée d'après les symptômes d'intoxication présentés par l'animal (le petit lapin).

1. Poids du lapin transfuseur, 2200 gr.
transfusé, 1685 gr.

Injection au grand lapin 8,5 centigr. tartre stibié (expérience I).

Quantité évaluée de sang, 66 °/₀₀ = 138 gr.

» de sang perdue = 78 gr., soit 4/7 de la quantité totale.

(1) Ici, comme dans toute l'étendue de ce travail, la dose simplement mortelle a été calculée sur le chiffre de 1,25 centigr. par kilogr. d'animal. Les chiffres de ce tableau ne répondent donc pas aux valeurs relatives trouvées dans les expériences; ils sont tous rapportés au kilogramme d'animal.

Dès 1 minute après la fin de l'injection du tartre stibié les 4/7 du sang transfusé ne renfermaient pas 2 centigr. (dose nécessaire pour tuer le lapin 1685 gr.); donc les 7/7 ne renfermaient pas 3,7 centigr. D'où il suit, que de la dose injectée (8,5 centigr.) au moins 4,8 centigr. ont été fixés par le lapin de 2200 gr.; fixation = 2,2 centigr. par kilogr.

2. Poids des lapins, 3020 gr.
1700 gr.

Injection au premier, 15 centigr. tartre stibié (expérience II).

Quantité évaluée de sang, 66 °/₀₀ = 200 gr.

» de sang perdue : 130 gr., soit 3/5.

Dès 1 minute après la fin de l'injection, les 3/5 du sang du transfuseur (intoxiqué) renfermaient 2,5—3,5 centigr. de tartre stibié, dose nécessaire pour amener en 16 heures la mort du lapin de 1700 gr.

La quantité totale du sang du transfuseur, 5/5 renfermait donc environ 5 centigr. de tartre stibié. De la dose injectée 15 centigr., 10 centigr. avaient été fixés par les tissus; 5 centigr. sont demeurés dans le sang. Fixation : 10 centigr. pour un lapin de 3000 gr.; donc 3,3 centigr. par kilogr.

Pour les expériences, série A, la quantité de poison demeurée dans l'organisme est évaluée directement d'après les symptômes d'intoxication présentés par le petit lapin.

QUANTITÉ de tartre stibié injectée par kilogr. d'animal en centigrammes	SAIGNÉE, transfusion, etc. après	QUANTITÉ de poison demeurée dans le sang en centigrammes	QUANTITÉ de poison fixée par l'organisme en centigrammes
Série B (expériences suivant pp. 472 et suiv.).			
4,0	1 min.	1,8 (?)	2,2 (?)
5,0	1 »	1,7	3,3
»	2′ 20″	1,1	3,9
»	5 min.	0	5,0
»	10 »	0	5,0
6,0	1 »	1,3	4,7
10,0	2′ 20″	4,0	6,0
»	5 min.	1,2	8,0
»	10 »	0	10,0
12,0	2 »	7,0	5,0
Série A (expériences suivant pp. 468 et suiv.).			
6,0	12 min.	0	6,0
6,0	30 sec.	2,25	3,75
4,5	»	0,75-1,0	3,50-3,75
3,0	»	0,5	2,5
2,0	»	0,5	1,5
1,5	»	0	1,5
1,5	»	0	1,5

Comme conclusion de ce double ordre de recherches nous donnons

sous forme de tableau synoptique les résultats combinés de ces deux séries d'expériences. On pourra juger d'emblée de la concordance générale de ces résultats.

ctgr.	sec.	fixation ctgr.	ctgr.	min.	fixation ctgr.	ctgr.	min.	fixation ctgr.	ctgr.	min.	fixation ctgr.
1,5	30	1,5									
2,0	»	1,5									
3,0	»	2,5									
4,0	—	—	4,0	1	2,2						
4,5	»	3,5	4,5	—	—						
5,0	—	—	5,0	»	3,3	5,0	5	5,0			
6,0	»	3,75	6,0	»	4,7	6,0			6,0	12	6,0
			—			7,0			—		
			—			8,0			—		
			—			9,0			—		
			10,0	2' 20''	6,0	10,0	»	8,8	10,0	10	10,0
			12,0	2'	5,0						

De l'examen de ces tableaux, il ressort que le tartre stibié injecté dans le sang, même à dose plusieurs fois mortelle, disparaît très rapidement, et d'une manière complète, pour se fixer sur les tissus. D'une dose huit fois mortelle (10 centigrammes par kilogramme d'animal), la moitié a disparu du sang après deux minutes; la disparition est presque complète après cinq minutes; dix minutes après l'injection du poison, le sang n'est plus toxique pour un autre animal.

Ainsi que nous le disions au début de ce travail, ces faits vont à l'encontre des doctrines exposées dans les ouvrages classiques. Bien plus, ils sont loin de constituer une exception dans la série si longue et si variée des substances toxiques.

L'*arsenic*, dont l'action générale, même après injection intraveineuse, exige souvent plusieurs jours pour se manifester, l'arsenic, disons-nous, disparaît du sang bien plus rapidement encore que le tartre stibié. Les recherches exécutées par K. MORISHIMA (1) au laboratoire de thérapeutique de Gand ont montré que sa fixation totale était presque instantanée; des analyses par les méthodes chimiques confirmèrent d'ailleurs ces déductions expérimentales.

A côté de ce toxique se placent des *poisons bactériens*, la toxine diphtérique et la tétanine, dont l'étude — à ce point de vue spécial — a été faite par les Drs DECROLY et RONSSE (2). Les recherches habiles et patientes

(1) Archives intern. de pharmacod. et de thérap., 1900, vol. VII.

(2) Archives intern. de pharmacod. et de thérap., 1897, vol. III; 1899, vol. VI.

de ces distingués élèves de Gand conduisent à la même conclusion : vingt à trente secondes après l'injection de ces poisons dans le sang, toute la dose mortelle a disparu de ce dernier.

C'est également l'une des conclusions qui se dégagent des études que, sous la direction de notre savant maître M. le professeur HEYMANS, nous avons poursuivies sur l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis du *cyanure de potassium* (1).

Continuant l'étude physiologique des *dinitriles normaux* (2), œuvre à laquelle M. le professeur HEYMANS a bien voulu nous associer, nous avons également constaté ici, mais avec quelques modalités, la persistance du même fait, à savoir : la fixation de ces substances est totale endéans deux minutes environ, et cependant, l'action toxique de certains de ces composés, même injectés dans le sang, apparait relativement tard.

Plus récemment enfin, appliquant la même méthode de recherches à l'étude du *nitrite de sodium* (3), nous avons établi que la dose mortelle était toute entière et immédiatement fixée par l'organisme.

Par opposition cependant aux substances toxiques qui précèdent, le *venin des serpents* persiste plus de temps comme tel dans la circulation sanguine : la dose simplement mortelle y demeure environ dix minutes [laboratoire de thérapeutique de Gand; recherches de MM. DECROLY et RONSSE (4)].

Il ne sera pas téméraire, pensons-nous, de chercher à exprimer quelques déductions générales de l'ensemble de ces recherches.

Pas plus qu'il n'existe de proportionnalité entre la toxicité d'une substance et la durée de l'intoxication latente, il n'existe davantage de rapport entre la durée de l'intoxication latente et le temps nécessaire aux poisons pour pénétrer dans les tissus (5).

Et comme déduction de ce qui précède, nous disons : la durée d'intoxication latente exprime réellement le temps nécessaire aux poisons pour développer leur action. Cette durée est indépendante du séjour de la substance toxique dans le sang, car — nos expériences récentes comme toutes les recherches similaires le prouvent — les poisons disparaissent du sang avec une très grande rapidité.

---

(1) Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique, 1896. — Arch. intern. de pharm. et de thérap., 1897, vol. III.

(2) Arch. intern. de pharmacod. et de thérap., 1901, vol. VIII.

(3) Recherches encore inédites.

(4) Arch. intern. de pharmacod. et de thérap., 1899, vol. VI.

(5) Ceci, bien entendu, n'est applicable que dans le sens d'une intoxication par la voie sanguine, la seule qui convienne à l'étude de ces questions.

Nous dirons plus encore : nous croyons qu'une substance quelconque, lors même qu'elle ne serait pas un poison au sens ordinaire du mot, ne demeure dans le sang qu'un temps excessivement court. Des expériences personnelles, mais encore inachevées, sur l'action du *chlorate de sodium* nous ont mené déjà à la conclusion que cette substance. « dont la toxicité(1) est ni plus ni moindre que celle du chlorure de sodium » (STOKVIS), que cette substance, disons-nous, est fixée par l'organisme à peu près aussi vite que le venin des serpents, dix minutes environ. Et cependant, quelle différence de toxicité!

Nous nous trouvons donc, semblerait-il, en présence d'un fait général, en vertu duquel toute substance introduite dans le sang, qui rompt ainsi l'équilibre de sa composition, en est expulsée aussi rapidement que possible et dans un temps qui, vraisemblablement, est d'autant plus court que la masse de la substance étrangère est moindre : instantanée pour les toxines bactériennes, dont la toxicité est maximale comparativement au volume de substance, cette durée offre des variations de quelques secondes pour des substances telles que le cyanure de potassium, l'arsenic, l'antimoine (tartre stibié), le nitrite de potassium; la durée d'expulsion diminue encore pour des substances d'une activité moindre (chlorate de sodium).

Peut-on interpréter ces faits dans le sens d'un mode de défense naturelle de l'organisme? Nous inclinons à le croire; car, fixés dans la trame des tissus, les poisons sont le siège de modifications qui tendent à les rendre inoffensifs [tels les composés cyanogénés (— C N) qui se combinent au soufre pour former des sulfocyanures, — C N S], si même — et c'est le cas pour les toxines bactériennes et pour les venins — ils ne provoquent la formation de substances nouvelles à action antitoxique spécifique vis-à-vis du poison absorbé.

C'est donc, pensons-nous, un mode de défense naturelle de l'organisme; son efficacité n'est réelle cependant que pour autant que l'on ne dépasse pas une certaine limite de quantité dans un temps donné, ce qu'avec M. le professeur HEYMANS nous avons appelé la *toxicité diachronique,* la toxicité dans le temps, et que même nous avons mesuré pour quelques composés cyanogénés (2).

---

(1) En injection intraveineuse (veine marginale), il faut 2,0—2,25 gr. de chlorate de sodium pour tuer 1 kilogr. d'animal (lapin). La dose mortelle pour le chien est d'environ 1 gramme par kilogramme, en injection sous-cutanée.

(2) Bulletin de l'Académie royale de Méd. de Belgique, mars 1900. — Arch. intern. de pharmacod. et de thérap., 1900, vol. VII.

Cette toxicité diachronique dépassée, la mort est fatale, à moins que l'on ne vienne en aide à l'organisme dans sa lutte, en amenant au contact des tissus une substance qui puisse céder au poison de sa propre matière, se substituant ainsi à l'organisme défaillant, ou bien qui restitue à ce dernier l'élément déficient à mesure que le poison s'en empare (— C N; action de l'hyposulfite de soude).

Ueber die Arsenikesser in Steiermark

VON

Dr WALTHER HAUSMANN.

Die Berichte über die Arsenikesser in Steiermark haben von jeher allgemeines Interesse erweckt. Abgesehen von den älteren Angaben von THILENIUS (1) und SCHALLGRUBER (2) ist besonders durch v. TSCHUDI (3) auf diese « Giftesser » aufmerksam gemacht worden.

v. TSCHUDI's Mittheilungen begegneten vielfachem Misstrauen, besonders TAYLOR (4) sprach sich anfänglich dagegen aus.

Durch die Arbeiten von SCHÄFER (5) und KNAPP (6) ist jedoch die Existenz der Arsenikesser unzweifelhaft nachgewiesen worden, und von KNAPP selbst wurden der Naturforscherversammlung in Graz (1875) zwei Arsenikesser vorgestellt.

Von CRAIG-MACLAGAN (7) dann durch KNAPP und H. BUCHNER (8) sind nochmals Arsenesser eingehend untersucht worden, durch E. BUCHNER (8) ist im Harne der Beobachteten Arsen quantitativ nachgewiesen worden.

Auch GLAX (9) hat aus eigener Erfahrung Arsenesser kennen gelernt. Die über diese Toxophagen bekannt gewordenen Thatsachen hat S. MARIK (10) in einem sehr lesenswerten Referate zusammen gestellt.

Soweit mir die betreffende Litteratur bekannt ist, ist die Frage der Arsenesser kritisch nie näher behandelt worden. Es soll nun an der Hand der Litteraturangaben untersucht werden, ob eine Gewöhnung an Arsenik bei den Arsenessern überhaupt eintritt, und welche Grade von Immunität eventuell erreicht werden (1).

---

(1) Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf den Genuss der arsenigen Säure; der bei Arsenessern häufige Genuss des Auripigmentes hat mit der hier behandelten Frage der Immunität wenig zu thun. Die hier durch beigemengte arsenige Säure in Betracht kommenden Giftmengen, sind ziemlich gering. Sehr interessant ist jedoch ein Fall von CRAIG-MACLAGAN (l. c.), in welchem ein an Auripigment Gewöhnter anstandslos grosse Mengen arseniger Säure vertrug.

Zunächst haben wir die Frage zu beantworten : Sind die von Arsenikessern vertragenen Dosen derartig grosse, dass durch dieselben der Tod eines Nichtarsenessers unbedingt herbeigeführt werden musste?

Die Feststellung der minimal sicher letalen Dosis ist der Ausgangspunkt jedes experimentellen Immunisierungsversuches. Der Begriff der sicher tödtlichen Gabe schliesst alle individuellen Unterschiede aus, die betreffenden Thiere müssen ausnahmslos zu Grunde gehen, sonst ist eben die untere Grenze nicht erreicht. Auch muss das betreffende Gift immer in derselben Form und auf demselben Wege z. B. per os und in Substanz beigebracht werden.

Zuerst haben wir demnach festzustellen, in welcher Form die Arsenesser die arsenige Säure geniessen.

v. TSCHUDI berichtet, « einige Giftesser nehmen ihre Portion in einem ganzen Stückchen und lassen es bei nüchternem Magen langsam im Munde sich auflösen; andere pulverisieren es und streuen das Pulver auf Brod oder ein Stückchen rohen Speck. » Nach KNAPP's Beobachtung wird arsenige Säure « trocken, allein oder auf Brod gestreut » genossen; er erwähnt einen Arsenesser, der « mit den Zähnen ein Stückchen arseniger Säure zerknirschte ».

Aus diesen Angaben ist mit Sicherheit zu entnehmen, dass die arsenige Säure in Substanz und nicht gelöst von den Arsenessern genommen wird. Es ist dies sehr bemerkenswert, weil nach den übereinstimmenden Angaben der Litteratur der Genuss der schwerlöslichen arsenigen Säure relativ viel ungefährlicher ist, als der der leicht löslichen Salze und besonders der solutio arsenic. FOWLERI (11).

Die Angaben über das Verhalten nach dem Arsenikgenusse differieren; während manche nachher Flüssigkeiten meiden, wurden gerade nach der sehr grossen Menge von 0,42 gr. arseniger Säure etwa 220 c.c. Wasser nachgetrunken (12).

Es steht nur fest, dass die Arsenesser die arsenige Säure in Substanz, ohne besondere Vorsichtsmassregel geniessen.

Die grösste(1) anstandslos vertragene Menge, deren Genuss sicher nachgewiesen erscheint, ist meines Wissens 0,42 gr. arsenige Säure gewesen (13). Ist diese Gabe substanciell beigebrachten Arseniks nun die sonst minimal sicher letale Dosis und lässt sich diese Frage überhaupt mit Sicherheit beantworten?

---

(1) Bei den von KNAPP angeführten noch grösseren Mengen fehlt leider die Angabe, ob es sich um arsenige Säure oder das vielfach genommene Auripigment handelte.

Die Fragestellung, die dem Gerichtsarzte vorgelegt wird, und deren Beantwortung die üblichen Angaben über letale Dosen beim Menschen veranlasst ist eine ganz andere. Hier handelt es sich darum, die Giftmenge kennen zu lernen, die überhaupt tödtlich wirken kann, und durchaus nicht unbedingt letal ist.

Gewöhnlich wird eine Menge von 0,1—02 gr. As_2O_3 als für den Erwachsenen letal hingestellt.

Es ergiebt sich auch unzweifelhaft aus der Litteratur, dass solche Mengen genügen können um den Tod erwachsener Personen herbei zuführen. Die geringste Menge *substanciell* beigebrachten Arseniks, die tödtlich wirkte, ist wohl in dem Falle von Taylor (14) beobachtet worden, wo eine junge Dame durch einen Kuchen getödtet wurde, « welcher nicht mehr als 0,24 gr. und wahrscheinlich weniger als 0,18 gr. enthalten haben konnte ».

In einen Falle von Letheby (15) tödteten 0,12—0,15 gr. As_2O_3 in Lösung ein junges kräftiges Mädchen in 36 Stunden.

Die Beantwortung der Frage, ob durch eine Menge von 0,1—0,2 gr. der Tod herbeigeführt werden *kann*, ist schon durch diese Fälle allein gegeben. Taylor kommt zu dem Schlusse, dass *unter günstigen Umständen* 0,12—0,18 gr. hinreichen, um den Tod eines erwachsenen Menschen herbei zuführen (16).

Die Frage ist somit für den Gerichtsarzt eindeutig erledigt, sie ist es jedoch durchaus nicht vom Standpunkte des Immunisationsversuches aus, denn aus der Thatsache, dass 0,1—0,2 gr. tödten *können*, folgt nicht, dass die Dosis von 0,42 gr. tödten *muss*.

Gies (17) hatte beobachtet, dass schwache Kaninchen, welche Arsenik in Pillenform erhielten, trotz vorsichtigster Steigerung der Dosis, schon bei 2 mgr. starben. Kräftige Thiere vertrugen bis 7 mgr. nach langer Vorbehandlung.

Morishima (18) hat jedoch in zahlreichen Versuchen an Kaninchen die minimal *sicher* letale Dosis des Arseniks, welches subcutan — also in ungleich gefährlicherer Form — beigebracht wurde erst bei 10 mgr. pro Kilo finden können. Auch Brouardel (citirt nach Morishima l. c.) fand bei subcutaner Application 10 mgr. pro Kilo Kaninchen tödtlich.

Es betrug demnach die sicher letale Dosis bei der viel gefährlicheren subcutanen Application das 5-fache der Menge, die bei schwachen Thieren tödtlich war, trotzdem sie in Substanz und per os gereicht worden war.

Beim Menschen ist die per os herbeigeführte Vergiftung mit substanciell beigebrachtem Arsenik, durch die vielfach verschiedenen

Umstände, die bei dieser Vergiftung eintreten können, noch mehr compliciert. So sind die Präparate der arsenigen Säure von sehr verschiedener Löslichkeit. Die porzellanartige ist ungleich schwerer löslich als die glasartige, zudem verwandelt sich nach und nach der glasartige Arsenik wieder in den porzellanartigen. Doch scheint bei den Arsenessern, vorzugsweise der letztere gebraucht zu werden.

Ferner kommt in Betracht der Füllungszustand des Magens; bei gefülltem Magen ist die Gefahr viel geringer.

Das fast immer eintretende Erbrechen, welches bei Arsenessern bemerkenswerter Weise fehlt, erschwert noch mehr, die Abschätzung der Dosis. In der überwiegenden Mehrzahl der bekannten Fälle wurden grosse Mengen — oft mehrere Gramme — tödtlich.

Es seien nun einige Fälle erwähnt, wo im Gegensatze zu den oben erwähnten Mengen, viel grössere ohne tödtliche Folgen genommen wurden.

So citiert TARDIEU (19) einen Fall von DEVILLE. Ein Mädchen nahm um Mitternacht etwa 3 gr. As_2O_3 in ungefähr 60 gr. Wasser. Nach einer Stunde trat Ueblichkeit auf, darauf Erbrechen mit welchem Speisereste entleert wurden. Von 5 Uhr früh ab — also erst nach 5 Stunden — wurden Gegenmittel gereicht. Das Mädchen genas, obwohl ihm nach dem ersten Erbrechen mehrere Tassen Thee gereicht worden waren. In einem Falle von THOMPSON (20) wurden 1,8—2,4 gr. As_2O_3 und dieselbe Menge Chromgelb genommen. Nach 5 Stunden erst traten Vergiftungssymptome auf; im Urin wurde Arsen nachgewiesen; die Person war nach 3—4 Wochen gesund. Da mir die Originalarbeit nicht zugänglich war, ist es mir unbekannt, ob hier Gegenmittel gereicht wurden.

In einem Falle von MASCHKA (21) war Arsenik auf eine fette Mehlspeise gestreut genossen worden. Nach 1/2 Stunde trat Erbrechen ein, etwa 2 1/2 Stunden nach der Vergiftung wurden Milch, Eiweiss und Oel gereicht. Im Erbrochenen allein wurden 0,35 gr. Arsenik gefunden. Harn und Faeces wurden nicht untersucht. Die Kranke genas nach monatelanger, schwerer Erkrankung.

Es ist ohne weiters zu zugeben, dass es sich hier um Ausnahmen handelt, jedoch müssen sie ebenso registriert werden wie jene Fälle, in denen durch abnorm geringe Mengen der Tod eintritt.

Es sind demnach vereinzelte Todesfälle bekannt bei Dosen, die bedeutend geringer sind als die von den Arsenessern anstandslos vertragenen.

In der überwiegenden Mehrzahl jedoch ist durch grössere Mengen erst

der Tod herbeigeführt worden. In vereinzelten Fällen aber haben auch Nichtarsenesser grosse Dosen überstanden, wenn auch nach meist schwerster Erkrankung; gewöhnlich war auch nach einiger Zeit entsprechend behandelt worden.

Es kann somit nicht als bewiesen betrachtet werden, dass die Arsenesser die minimal sicher letale Dosis ohne Folgen vertragen.

Die Widerstandsfähigkeit gegen Arsen ist sicher sehr verschieden, trotzdem halte ich eine gewisse Immunität bei den Arsenessern für sehr wahrscheinlich, weil sie anstandslos und sehr oft, mehrmals in der Woche zuweilen, Dosen zu sich nahmen, die sonst nur vereinzelt und einmal überstanden wurden. Jedoch weisen die vorliegenden Daten auf einen *nicht hohen* Grad von Immunität hin.

In dem von TAYLOR erwähnten Falle war « nicht mehr als 0,24 und wahrscheinlich weniger als 0,18 tödtlich ».

Die durch die geringsten Arsenmengen in Lösung — also einer weit gefährlicheren Form — tödtlichen Vergiftungen wurden durch 0.12 —0,15 gr. herbei geführt(1).

Nehmen wir nun auch die letale Dosis in dem Falle von TAYLOR zu 0,12 gr., setzen wir ferner die Widerstandskraft und das Körpergewicht der jungen Dame, dem des Arsenessers gleich, so stehen sich bei Voraussetzungen, die durchaus zu Gunsten einer grossen Immunität angenommen wurden, die Dosen von 0,12 und 0,42 gr. gegenüber.

Der Vergleich extremer Fälle, die zudem zu Gunsten der Immunität gedeutet sind, ergibt das Ueberstehen einer 3 1/2-fachen letalen Dosis durch den Arsenesser.

Es sei zum Vergleiche kurz auf einige Daten aus anderen Gebieten verwiesen. So waren in mehreren Fällen 2 Tropfen Opiumtinctur, gegen

---

(1) KUNKEL (Handbuch der Toxicologie) führt die Dosis von 0,06 gr. als letal an. Der betreffende Fall ist mir leider nicht bekannt. Nach der von TAYLOR (l. c. II, p. 227) beschriebenen Vergiftung von 340 Kinder durch gelöstes arsenigsaures Natron — jedes Kind nahm « 0,06 gr. mehr oder weniger » — welche nicht tötlich verlief, müsste es sich hier wohl um eine aussergewöhnliche Idiosyncrasie handeln. Die Anfangsdosen der Arsenesser, die nach TSCHUDI etwas weniger als 0,035 gr. nach Fällen von KNAPP sogar 0,07 gr, betrugen, lassen es durchaus unwahrscheinlich erscheinen, dass abnorm empfindliche Personen, diese Art der Gewöhnung überstehen würden. Die Immunität der Arsenesser müsste bei Gegenüberstellung solcher kaum vergleichbarer Fälle zu hoch erscheinen. Wie stark die Idiosyncrasie gegen Arsenik sein kann, zeigen die von TAYLOR erwähnten Fälle. Eine junge Dame nahm innerhalb von 4 Tagen 0,012 gr., in einem anderen Falle wurden 0,02 gr. in 7 Tagen genommen; in beiden Fällen kam es zu starker Intoxication. Die Maximaldosis der deutschen Pharmakopoe beträgt jedoch 0,02 gr. pro die.

welche Kinder ja enorm empfindlich sind, für solche tödtlich. An Opium gewöhnte Kinder vertrugen 15—20 Tropfen dieser Tinctur pro dosi.

Es sind Todesfälle bei Erwachsenen mit Dosen von 4 bis 12 Gramm derselben Tinctur bekannt. Nach TAYLOR beträgt die regelmässige Tagesgabe eines englischen Opiophagen bis über 200 gr., ja in einem Falle bis zu 270 gr. Opiumtinctur.

Ebenso stehen tödtlichen Morphiumvergiftungen von 0,2—0,6 gr. Dosen von 2 gr. pro die subcutan, ja Dosen bis zu 3,5 gr. der Morphinisten gegenüber (22).

Einen wie geringen Grad von Immunität, das Ueberstehen der 3—4-fach sicher letalen Dosis darstellen würde zeigt ein Vergleich mit der Immunität gegen Toxine. So konnte, um nur ein Beispiel an zu führen EHRLICH (23) bei Immunisierung gegen Ricin Mäuse gegen die 800-fach sicher tödtliche Dosis immunisieren.

Die Immunität der Arsenesser ist also jedenfalls nicht bedeutend, und sie scheint auch nach langjährigem Arsengenusse nicht erheblich zu werden.

Die Todesfälle der Arsenesser, welche TSCHUDI und ROSCOE anführen, der Fall einer schweren Vergiftung bei KNAPP sprechen dafür.

Allerdings lässt es sich ja nicht bestimmen, wie gross die bei den Arsenessern gefährlichen Dosen waren.

Die Angaben, dass durch öfters gegebene kleinere Arsenmengen der Tod herbeigeführt werden kann, sprechen nicht gegen die Möglichkeit einer Immunität. Es ist eine bekannte Thatsache, dass bei unvorsichtigem Immunisieren die Versuchstiere leicht umkommen, ja sogar manchmal empfänglicher sind, als nicht vorbehandelte Thiere.

Jedoch ist der völlige Mangel von cumulativer Wirkung bei den Arsenessern so auffällig, dass man vielleicht gerade hierin ein wichtiges Zeichen der Arsengewöhnung erblicken kann.

Ein geringer Grad von Immunität besteht dann, wenn *sicher krank* machende Dosen von vorbehandelten Individuen anstandslos vertragen werden.

Es ist immer mit besonderem Nachdrucke betont worden, dass bei den Arsenessern sowohl alle Symptome der acuten wie der chronischen Vergiftung fehlen. Es ist mir nicht bekannt, dass Dosen wie 0,4 gr. As_2O_3 ohne jedes Symptom von Nichtgewöhnten genommen worden wären.

Nach der sehr grossen Zahl der Vergiftungen durch weit kleinere Dosen, nach der sicheren Beobachtung von Todesfällen durch den noch nicht dritten Theil der genannten Menge, ist es durchaus unwahrscheinlich, dass eine Dosis von 0,42 gr. As_2O_3 von nicht vorbehandelten ohne

Erkrankung ertragen würde. Die genannte Menge ist meiner Ansicht nach als sicher krankmachend zu bezeichnen, während sie nicht eine sicher letale genannt werden konnte(1).

Ich halte demnach eine Immunität in dem Sinne, dass sonst sicher krankmachende Dosen von Arsenessern anstandslos vertragen werden, für bewiesen.

Deshalb werden wir auch im Thierexperiment das von den Arsenessern gegebene Ziel für erreicht erklären müssen, wenn sicher krankmachende Dosen, von den gewöhnten Thieren ohne Erkrankung überstanden werden, während das Erreichen einer sonst sicher letalen Dosis bei immunisierten Thieren nach Analogie mit den Arsenessern nicht unbedingt gefordert werden kann.

Ueber experimentelle Arsengewöhnung bei Thieren soll später eingehend berichtet werden.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Betrachtungen, lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen.

1) Es ist nicht bewiesen, dass Arsenesser sicher letale Dosen ohne Folgen vertragen. Eine gewisse Immunität ist höchst wahrscheinlich, doch sie ist nicht erheblich.

2) Bei Vergleich extremer Fälle, die zudem zu Gunsten der Immunität gedeutet sind, ergibt sich, das Ueberstehen der 3—4-fach letalen Dosis durch Arsenesser.

3) Arsenesser vertragen anstandslos sonst sicher krankmachende Dosen.

In einer mir leider entgangenen Arbeit über die Wirksamkeit des officinellen Antidotes bei Arsenikvergiftung (Dieses Archiv. X, p. 415), hat L. De Busscher sehr eingehend die letale Dosis des substanciell mit dem in Lösung gereichten Arsenik verglichen. Er fand bei mehreren Laboratoriumsthieren, die Giftigkeit der Lösung etwa doppelt so gross, als die des substanciell gereichten Arseniks.

---

(1) Die oben erwähnten starken Vergiftungen durch minimale Arsenmengen, können nicht in Betracht gezogen werden, wenn man die untere Grenze der Giftwirkung bestimmen will, da hier individuelle Unterschiede eine zu grosse Rolle spielen. In manchen Fällen wirkten 1—2 centigr. As_2O_3 hochtoxisch, in vielen Fällen der medicinalen Beobachtung wurden sie anstandslos vertragen. Der Vergleich extremer Fälle ist hier kaum durchführbar, da er, wie schon bemerkt, von ganz ungleichen Voraussetzungen ausgienge, und ein einigermassen sicherer Ausgangspunkt, wie er bei der letalen Dosis durch Taylor's Kinderfälle gegeben ist, hier fehlt.

Ich habe oben betont, dass die Arsenesser das Gift in relativ ungefährlicher Form geniessen. Nach den zahlreichen Versuchen DE BUSSCHER's scheint diese Feststellung ziemlich wichtig zu sein.

Die minimal sicher letale Dosis für Arsen in Substanz fand DE BUSSCHER für das Kaninchen erst über 0,02 gr. pro kilo, sodass die extrem niedrigen tödtlichen Dosen von GIES mit 0,002 gr. der mehr als 10 fachen sicher tödtlichen Menge gegenüber stehen.

Litteratur.

(1) Cit. nach S. MARIK, l. c.

(2) Cit. nach S. MARIK, l. c.

(3) v. TSCHUDI : *Ueber die Giftesser.* Wiener med. Wochenschrift, 1851, p. 453 und 1853, p. 8.

(4) A. S. TAYLOR : *Die Gifte.* Deutsch von SEYDELER, Cöln, 1862, I, p. 162 und Anm., p. 168; vergl. H. E. ROSCOE : *On the alleged practice of Arsenic-eating in Styria.* Memoirs of the Liter. and Philos. Soc. of *Manchester,* London, 1862, 3. Ser., I, p. 208.

(5) E. SCHÄFER : *Die Arsenikesser in Steiermark.* Sitzungsber. der Wiener Akademie, Mathem. naturw. Klasse, 1860, Bd. 41.

(6) B. KNAPP : *Ueber Arsenikesser.* Tageblatt der 48. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, Graz, 1875; *Ueber Arsenikesser.* Wiener allgem. med. Zeitung, 1875, Nr 39 und 40.

(7) Cit. nach MARIK, l. c.

(8) B. KNAPP : *Neue Beobachtungen über die Arsenikesser in Steiermark.* Mit Analysen von E. BUCHNER u. Schlussbemerkung von H. BUCHNER. Ergänzungsheft z. Centralblatt f. allgem. Gesundheidtspflege, II, 1885, p. 1; H. BUCHNER : *Notiz über neue Beobachtungen an Arsenessern.* Sitzungsber. d. Gesellschaft für Morphologie und Physiologie. München, 1885, p. 109.

(9) J. GLAX : Lehrbuch der Balneotherapie, 1897, I, 192.

(10) S. MARIK : *Ueber Arsenesser.* Wiener klin. Wochenschrift, 1892, Nr 9 und 10.

(11) Vergl. G. BAILY, cit. nach STRASSMANN. Gerichtl. Med., 1895, p. 421.

(12) Cit. nach S. MARIK, l. c., p. 147.

(13) B. KNAPP : Wiener allgm. med. Zeitung, 1875, Nr 39 und 40.

(14) L. c. II, p. 224.

(15) Cit. nach A. TARDIEU : *Die Vergiftungen.* Deutsch von THEILE und LUDWIG. Erlangen, 1868, p. 213.

(16) A. S. TAYLOR : *On poisoning by arsenic. The quantity required to destroy life.* GUY's Hospital Reports. London, 1841, 1. Ser., vol. VI, p. 21 und l. c. II, p. 227.

(17) GIES : Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakolog. Bd. 8.

(18) K. MORISHIMA : Dieses Archiv. 1900, p. 65.

(19) A. TARDIEU, l. c., p. 227.

(20) Cit. nach TAYLOR l. c. II, p. 191.

(21) J. MASCHKA : *Vergiftung mit einer bedeutenden Menge Arsenik ohne tödtlichen Ausgang.* Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin. N. F. II, 1865, p. 51.

(22) A. TAYLOR, l. c. III, und HUSEMANN in MASCHKA's Handbuch der gerichtl. Medicin. II, 1882.

(23) P. EHRLICH. Deutsche med. Wochenschrift, 1891, p. 976.

